

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
BAKIRKÖY PROF.DR. MAZHAR OSMAN
RUH SAĞLIĞI VE SİNİR HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
2.NÖROLOJİ KLİNİĞİ

Başhekim: Doç.Dr. Erhan Kurt

Klinik Şefi: Doç.Dr. Sevim Baybaş

AKUT İSKEMİK İNMEDE MMP-9'UN ROLÜ

Dr. Diğdem YILDIZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Uzm. Dr. Hayriye Küçüköğlü

İSTANBUL – 2011

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
BAKIRKÖY PROF.DR. MAZHAR OSMAN
RUH SAĞLIĞI VE SİNİR HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
2.NÖROLOJİ KLİNİĞİ

AKUT İSKEMİK İNMEDE MMP-9'UN ROLÜ

Dr. Diğdem YILDIZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Uzm. Dr. Hayriye Küçükoğlu

Yardımcı Araştırmacılar

Uzm.Dr. Yasemin Döventaş :Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biokimya Bölümü
Uzm.Dr. Hatem Hakan Selçuk : Dr.Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji
Bölümü

İSTANBUL – 2011

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
BAKIRKÖY PROF. DR. MAZHAR OSMAN RUH SAĞLIĞI VE SİNİR HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

TEZ DEĞERLENDİRME FORMU

ADI SOYADI: DR. DİĞDEM YILDIZ (SAYIN) UZMANLIK DALI: NÖROLOJİ

TEZİN ADI: AKUT İSKEMİK İNMEDE MATRİKS METALLOPROTEİNAZ-9' UN ROLÜ

1-Sayfa Sayısı:	: 91
2-Tablo Sayısı	: 22
3-Şekil Sayısı:	: 23
4-İstatistik Sayısı:	: 10
5-Literatür Sayısı ve Faydalanma Durumu	: 126
6-Yazı Tertibi	: BAŞARILI
7-Konuyu Anlatma ve Konuya Hakimiyet	: BAŞARILI
8-İncelemenin Bilimsel Bakımdan Tutumu	: BAŞARILI
9-Orijinal Olup Olmadığı	: ORJİNAL

SONUÇ: BAŞARILI

TEZ DEĞERLENDİRME JÜRİSİ

Üye
Doç. Dr. Sevim BAYBAŞ
B.Köy Prof. Dr. Mazhar Osman
Ruh Sağlığı ve Sinir Hast. Eğt ve Arş Hast.
Nöroloji Klinik Şefi
Sicil No: 29644

Üye
Doç. Dr. Baki ARPACI
B.Köy Prof. Dr. Mazhar Osman
Ruh Sağlığı ve Sinir Hast. Eğt ve Arş Hast.
Nöroloji Klinik Şefi
Sicil No: 15169

Üye
Doç. Dr. Dursun KIRBAŞ
B.Köy Prof. Dr. Mazhar Osman
Ruh Sağlığı ve Sinir Hast. Eğt ve Arş Hast.
Nöroloji Klinik Şefi
Sicil No: 17245

ONAY
2011
Doç. Dr. Erhan KURT
Başhekim

I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgisi, hoşgörü ve engin deneyimleri ile her zaman desteğini gördüğüm, mesleki gelişmeme önemli katkıları olan, bizlere huzurlu bir çalışma ortamı sağlayan, asistanı olmaktan onur ve mutluluk duyduğum çok değerli hocam Doç. Dr. Sevim BAYBAŞ'a, eğitimime katkılarından dolayı saygıdeğer hocalarım; 1.Nöroloji Klinik şefi Doç.Dr. Baki ARPACI'ya ve 3.Nöroloji Klinik Şefi Doç.Dr. Dursun KIRBAŞ'a,

Bilgi ve tecrübelerinden her zaman yararlandığım sevgili şef yardımcımız Uzm. Dr. Fikret AYSAL'a, asistanlık dönemimde olduğu gibi, tezimin oluşturulmasında da fikirlerini ve desteğini esirgemeyen, çok şey öğrendiğim sevgili tez danışmanım Uzm. Dr. Hayriye KÜÇÜKOĞLU'na, beraber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, kendimi çok şanslı hissettiğim, uyumlu ve sıcak çalışma ortamı sağlayan sevgili uzmanlarım Uzm. Dr. Yavuz ALTUNKAYNAK'a Uzm. Dr. Ayten DİRİCAN, Uzm. Dr. Ayhan KÖKSAL, Uzm. Dr. Belgin MUTLUAY, Uzm.Dr. Mehmet Vedat SÖZMEN ve Uzm. Dr. Musa ÖZTÜRK'e,

Tezimin laboratuvar kısmında büyük emeği olan Uzm.Dr. Yasemin DÖVENTAŞ'a, radyoloji kısmına desteğini esirgemeyen Uzm.Dr. Hatem Hakan SELÇUK'a,

Başka hiçbir yerde böyle bir arkadaşlığın olmadığını düşündüğüm, beraber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, her zaman yanımda olan ve çok özleyeceğim sevgili asistan doktor arkadaşlarım Selma, Burcu, Nurhak, Arzu, Fazilet, Sevilay, Nesrin, Ekim, Harika, Özlem, Samet ve Eugenie'ye,

Tez hastalarımın kanlarının alınmasında büyük emeği olan ve tez hazırlık sürecinde benden manevi desteğini esirgemeyen başta sevgili acil hemşiremiz Satı Çelebi, sevgili poliklinik hemşiremiz Satıgül Şentürk ve Zekiye Vural olmak üzere tüm servis, yoğun bakım, poliklinik, EEG ve EMG hemşirelerimize, tüm acil ekibimize, tüm personelimize ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum psikiyatri asistanı arkadaşlarıma,

Bana maddi ve manevi her türlü imkanı sağlayarak bugünlere gelmemde en önemli pay sahibi olan hayattaki en değerli varlığım canım anneme, bedenen olmasa da ruhen her zaman yanımda olduğunu bildiğim ve benimle gurur duyduğuna inandığım canım babama, her koşulda bana sonsuz destek veren bitanecik ablama, sevgili ağabeylerime ,

Sevgisiyle bana güç veren ve onsuz yaşayamayacağım sevgili eşim Fatih'e,

Hayatıma güneş gibi doğan ve bir anda her şeyim olan biricik oğlum Kaan'a,

Sonsuz sevgi ve şükranlarımı sunarım...

II. İÇİNDEKİLER

Sayfa No

I.ÖNSÖZ	i
III.ÖZET	iii
IV.ABSTRACT	v
V.KISALTMALAR.....	vii
VI.TABLO LİSTESİ.....	ix
VII.ŞEKİL LİSTESİ.....	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 Serebrovasküler Hastalıklar	3
2.2 İnme Epidemiyolojisi.....	3
2.3 İnme Risk Faktörleri	4
2.4 İskemik İnme Fizyopatolojisi	12
2.5 İskemik İnme Oluş Mekanizmaları	13
2.6 İnme Sınıflandırması	15
2.7 Matriks Metalloproteinazlar ve Doku İnhibitörleri (TIMP).....	18
2.8 Matriks Metalloproteinazlar ve Doku İnhibitörleri (TIMP)'nin Akut İskemik İnme Fizyopatolojisindeki Rolü.....	25
3.YÖNTEM – HASTALAR	29
4.BULGULAR	36
5.TARTIŞMA.....	61
6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	75
7.KAYNAKLAR	77

III. ÖZET

AKUT İSKEMİK İNMEDE MATRİKS METALLOPROTEİNAZ-9 (MMP-9)'UN ROLÜ

Dr. Diğdem YILDIZ

AMAÇ: Matriks metalloproteinaz(MMP)'lar, hücrelerin bir arada tutulmasını, büyüme ve farklılaşmasını sağlayan ekstrasellüler matriks(ESM) proteinlerinin proteolitik aktivitesinden sorumlu enzimlerdir. Enzim aktivitesi metalloproteinaz doku inhibitörleri(TIMP) tarafından inhibe edilir. ESM'in remodelizasyonunda MMP ve TIMP aktivitesi arasındaki denge önemlidir. Bu enzim ailesi içinde özellikle MMP-9'un; iskeminin erken döneminde kan-beyin bariyeri(KBB)'nin bazal membran komponentlerinin yıkımına sebep olarak, kan hücrelerinin (nötrofil, eritrosit vs.) beyin parankimine geçişini kolaylaştırdığının bilinmesi ve bu mekanizma ile vazojenik ödem, nöronal hücre hasarı ve hemorajik transformasyona katkıda bulunduğu gösterilmesi nedeniyle iskemik inme fizyopatolojisinde ayrı bir önemi vardır. Biz de çalışmamızda, akut iskemik inmeli hastalarda erken(1.gün) ve geç(7.gün) dönemde serum MMP-9, TIMP-1 düzeyi ve MMP-9/TIMP-1 oranını değerlendirerek, sonuçlar ile inme klinik ve etyolojik alt tipleri, infarkt volümü, hemorajik transformasyon ve prognoz arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

YÖNTEM: Çalışmamıza, Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Nöroloji birimine ilk iskemik inme atağı ile, ilk 24 saat içinde başvuran 60 hasta (24 kadın,36 erkek) ile yaş, cins ve diğer risk faktörleri açısından bu grupta uyumlu 60 sağlıklı gönüllü (23 kadın, 37 erkek) alındı. Sağlıklı grupta bir kez; hasta grubunda ise erken (1.gün) ve geç (7.gün) dönemlerde olmak üzere iki kez MMP-9, TIMP-1 düzeyi ve MMP-9/TIMP-1 oranı bakılması amacıyla serum örnekleri alındı. Başvuru anındaki kranial BT'de erken infarkt bulguları, 6-24 saat içinde çekilen difüzyon MRI'da infarkt volümü, 4-7 gün arasında çekilen kontrol kranial BT'de hemorajik transformasyon varlığı ve 1.gün, 7. gün ve 2. ayda değerlendirilen modifiye Rankin Skoru(mRS) ile MMP-9, TIMP-1 düzeyi ve MMP-9/TIMP-1 oranı arasındaki ilişki değerlendirildi. Serum MMP-9, TIMP-1 düzeyinin belirlenmesinde yarışmalı ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemi uygulandı. İnfarkt volümü difüzyon MRI'da uzman radyolog tarafından manuel ROI yöntemi ile hesaplandı. İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı.

BULGULAR: Hasta grubunun yaş ortalaması 65.82 ± 12.74 , kontrol grubunun yaş ortalaması 65.68 ± 12.69 idi. Hastalarımızda serum MMP-9, TIMP-1 düzeyi ve MMP-9/ TIMP-1 oranı sağlıklı kontrollere göre hem 1. gün, hem 7. günde anlamlı derecede yüksek bulundu($p < 0.01$). Hastalarımızın 1.gün ve 7.gün düzeyleri kıyaslandığında; 7. gün MMP-9 düzeyleri, 1.gün MMP-9 düzeylerine göre yüksek saptandı ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı($p = 0,08$). 7.gün TIMP-1 düzeyleri 1.gün TIMP-1 düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p < 0.01$). MMP-9/TIMP-1 oranında ise 1. gün ve 7. gün arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı($p > 0,05$). Difüzyon MRI'da ölçülen infarkt volümleri ile 1. gün TIMP-1 değeri arasında istatistiksel olarak zayıf korelasyon saptandı ($R > 0,26$;

p<0,03). Hemorajik transformasyon ile 1. gün ve 7. gün MMP-9, TIMP-1 düzeyleri ve MMP-9/TIMP-1 oranı arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Modifiye Rankin Skoru ile yapılan prognostik izlemde 2.ay mRS skoru ile 1. gün MMP-9 değeri arasında zayıf korelasyon saptandı (r=0,26; p<0,04). 2. ay mRS skoru ile 1. gün TIMP-1 değeri arasında zayıf korelasyon saptandı (r=0,28; p<0,02).

SONUÇ: Bu bulgular, MMP-9'un akut iskemik inme patogeneğinde aktif rol oynadığını; KBB'ini etkileyen proteolitik sürecin, erken dönemlerde başlayıp devamlılık gösterdiği düşüncesini desteklemektedir. İskemik inmede erken dönemde MMP-9 ve TIMP-1 düzeyinin anlamlı oranda yüksek olması ve 2 aylık izlemde modifiye Rankin Skoru ile pozitif korelasyon bulmamız, bu parametrelerin klinik uygulamada iskemik inme prognozunu akut dönemde öngörebilecek önemli belirteçler olacağını düşündürmektedir. Ayrıca deneysel çalışmaların sayısı arttıkça ve olumlu sonuçlar alınmaya devam edildikçe ileriki yıllarda iskemik inmeli hastaların tedavisinde de MMP-9 inhibitörlerinin kullanımı gündeme gelebilecektir.

Anahtar kelimeler: akut iskemik inme, MMP-9, TIMP-1, kan-beyin bariyeri

İletişim adresi: Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 2.Nöroloji Kliniği 34147 Bakırköy/İstanbul

E-mail: drdidemyildiz@hotmail.com

IV. ABSTRACT

THE ROLE OF MATRIX METALLOPROTEINASE-9 IN ACUTE ISCHEMIC STROKE

Diğdem Yıldız, MD

OBJECTIVE: Matrix metalloproteinases (MMPs) are responsible for the proteolytic activities of extracellular matrix (ECM) proteins. This enzyme activity is inhibited by tissue inhibitors of metalloproteinase (TIMP). ECM remodelling is based on the balance of TIMP and MMP. In this enzyme family, particularly the MMP-9, leads to degradation of type IV collagen and fibronectin which are the basal membrane components of the cerebral epithelium by TNF-alpha. Thus, it accounts for the development of neurogenic inflammation by affecting the permeability of the blood brain barrier (BBB) and grants easy passage to brain parenchyma for blood cells (e.g. neutrophils and erythrocytes). By this mechanism, it is determined that MMP-9 results in vasogenic edema, neuronal cell damage and hemorrhagic transformation and makes MMP-9 crucial role in ischemic stroke physiopathology. In our study, we measured MMP-9, TIMP-1 levels and MMP-9/TIMP-1 ratio in acute ischemic stroke patients' early phase (1st day) and late phase (7th day); and we investigated the relationship between these results and stroke clinical and etiological subtypes, infarct volume, hemorrhagic transformation and prognosis.

METHOD: In our study, we got 60 patients (24 women, 36 men) who were admitted to Bakirkoy Research and Training Hospital for Psychiatry, Neurology and Neurosurgery; Neurology Emergency Department within 24 hours and had their first ischemic stroke attack and 60 (23 women, 37 men) healthy controls had been selected similar to stroke patients' age, sex, and other risk factors. Peripheral blood samples were collected once from healthy controls and two times as 1st day (early phase) and 7th day (late phase) from patients to measure the levels of MMP-9, TIMP-1 and MMP-9/TIMP-1 ratio. In time of admittance of the patients we performed cranial CT to get early infarct findings, we performed diffusion MRI to measure infarct volume in 6-48 hours and 1. day, 7. day, 2. month with modified Rankin Score (mRS) we measured and compared to MMP-9, TIMP-1, MMP-9/TIMP-1 ratio.

Serum MMP-9, TIMP-1 levels are measured by competitive ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) method. Infarct volume had been calculated in diffusion MRI by a specialized radiologist with using manual ROI method. SPSS for Windows 15.0 was used for statistical analysis.

RESULTS: Mean age of patient group was $65,82 \pm 12,74$, control group's mean age was $65,68 \pm 12,69$. In our patients, MMP-9, TIMP-1, MMP-9/TIMP-1 ratio in 1st day and 7th day were found significantly elevated when compared with healthy controls ($p < 0.01$). MMP-9 levels in 7th day were found higher compared to 1st day's MMP-9 levels nevertheless, changes did not reach the threshold for statistical significance ($p > 0.05$). The relation between were shown statistically low correlation. Positive correlation ($R > 0.26$; $p < 0.03$) was found between infarct volume in diffusion MRI and 1st day TIMP-1 levels. The relation between hemorrhagic transformation and both 1st and 7th day MMP-9, TIMP-1

levels and MMP-9/TIMP-1 ratio was not found statistically significant. Poor correlation($R:0.26$; $p<0.04$) was found between MMP-9 and TIMP-1 levels measured 1st day and modified Rankin Score measured in 2nd month.

CONCLUSION: These findings support that MMP-9 has a significant role in acute ischemic stroke pathophysiology and proteolytic process effecting blood-brain barrier starts in early phases and shows progression. As a result, we suggest that serum levels of MMP-9 measured in early phase of acute ischemic stroke could be a biomarker of determining the prognosis of disease. Additionally while the experimental studies increase in number and positive results are gathered, in future dates MMP-9 inhibitors may be added to treatment of patients with acute ischemic stroke.

Key words: acute ischemic stroke, MMP-9, TIMP-1, MMP-9 / TIMP-1, blood-brain barrier

Corresponding author address: Bakirkoy Research and Training Hospital for Psychiatry, Neurology and Neurosurgery, 2nd. Neurology Department 34147 Bakırköy / İSTANBUL

e-mail: drdidemyildiz@hotmail.com

V.KISALTMALAR

CABG	: Koroner arter by-pass greft
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ESM	: Ekstrasellüler Matriks
GİA	: Geçici İskemik Atak
ICAM-1	: İntersellüler adhezyon molekülü-1
IL-1- β	: İnterlökin-1 beta
IL-6	: İnterlökin- 6
IL-8	: İnterlökin- 8
KBB	: Kan Beyin bariyeri
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
MRI	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
mRS	: modifiye Rankin Skoru
NO	: Nitrik oksit
NVAF	: Non-valvuler atrial fibrilasyon
PAİ-1	: Plazminojen aktivatör inhibitörü-1
PDGF	: trombosit kaynaklı büyüme faktörü
r-tPA	: rekombinant doku plazminojen aktivatörü
SPSS	: Statistical Package for Social Science
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TIMP	: Matriks Metalloproteinaz Doku İnhibitörleri
TNF- α	: Tümör Nekrozis Faktör-alfa
TGF- β	: Tranforme Edici Büyüme Faktörü- beta

u-PA : Ürokinaz tip plazminojen aktivatörü
VCAM-1 : Vasküler hücre adhezyon molekülü-1
WHO : Dünya Sağlık Örgütü

VI. TABLO LİSTESİ

- Tablo 1: İnme Risk Faktörlerinin Sınıflandırması
- Tablo 2: Kardiyembolik İnme Nedenleri ve Risk Düzeyleri
- Tablo 3: MMP enzimlerinin substrat özgüllüğüne göre sınıflandırılması
- Tablo 4: Gruplara göre yaş değerlendirmesi
- Tablo 5: Hasta grubunun 1. gün ve 7. gün MMP-9, TIMP-1 ve MMP-9/TIMP-1 oranı düzeyleri
- Tablo 6: Kontrol grubunun MMP-9, TIMP-1 ve MMP-9/TIMP-1 oranı düzeyleri
- Tablo 7: Hastaların 1. gün parametrelerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması
- Tablo 8: Hastaların 7. gün parametrelerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması
- Tablo 9: Hasta grubunda 1. gün parametreleri ile 7. gün parametrelerinin karşılaştırılması
- Tablo 10: Hipertansiyon ile 1. ve 7. gün MMP-9, TIMP-1 düzeyleri ve MMP-9/TIMP-1 oranı arasındaki ilişki
- Tablo 11: Diabetes mellitus ile 1. ve 7. gün MMP-9, TIMP-1 düzeyleri ve MMP-9/TIMP-1 oranı arasındaki ilişki
- Tablo 12: Hiperkolesterolemi ile 1. ve 7. gün MMP-9, TIMP-1 düzeyleri ve MMP-9/TIMP-1 oranı arasındaki ilişki
- Tablo 13: Atrial fibrilasyon ile 1. ve 7. gün MMP-9, TIMP-1 düzeyleri ve MMP-9/TIMP-1 oranı arasındaki ilişki
- Tablo 14: Koroner arter hastalığı ile 1. ve 7. gün MMP-9, TIMP-1 düzeyleri ve MMP-9/TIMP-1 oranı arasındaki ilişki
- Tablo 15: Sigara ile 1. ve 7. gün MMP-9, TIMP-1 düzeyleri ve MMP-9/TIMP-1 oranı arasındaki ilişki
- Tablo 16: Alkol ile 1. ve 7. gün MMP-9, TIMP-1 düzeyleri ve MMP-9/TIMP-1 oranı arasındaki ilişki
- Tablo 17: Erken infarkt bulguları ile 1. gün ve 7. gün MMP-9, TIMP-1 düzeyleri ve MMP-9/TIMP-1 oranı arasındaki ilişki
- Tablo 18: Hemorajik transformasyon ile 1. ve 7. gün MMP-9, TIMP-1 ve MMP-9/TIMP-1 ilişkisi

Tablo 19: İnfarkt volümü ile 1. ve 7. gün MMP-9, TIMP-1 ve MMP-9/TIMP-1 ilişkisi

Tablo 20: Etiyoloji ile 1. ve 7. gün MMP-9, TIMP-1 ve MMP-9/TIMP-1 ilişkisi

Tablo 21: OCSP sınıflamasına göre inme klinik alt tipleri ile 1. ve 7. gün MMP-9, TIMP-1 ve MMP-9/TIMP-1 ilişkisi

Tablo 22: Modifiye Rankin Skoru ile 1. ve 7. gün MMP-9, TIMP-1 ve MMP-9/TIMP-1 oranı arasındaki ilişki

VII. ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1: Matriks metalloproteinaz domain yapısı
- Őekil 2: MMP enzim aktivitesinin dűzenlenmesi
- Őekil 3: MMP'ler için hűcre yűzeyi ile iliŐkili aktivasyon kaskadı
- Őekil 4: Hasta ve kontrol grubunun cinsiyete gűre deęerlendirilmesi
- Őekil 5: Hasta ve kontrol grubunun risk faktűrleri yűnűnden karŐılaŐtırılması
- Őekil 6: Hasta ve kontrol grubunun AF yűnűnden karŐılaŐtırılması
- Őekil 7: OCSP klinik sınıflamasına gűre hasta dağılımı
- Őekil 8: TOAST kriterlerine gűre hasta grubu daęılımı
- Őekil 9: mRS 'nun 1.gűn, 7.gűn ve 2. ayda hasta grubundaki daęılımı
- Őekil 10: Hasta grubunda gűrűlen hemorajik transformasyon oranı
- Őekil 11: Hasta grubunda gűrűlen hemorajik transformasyonun klinik yansıması
- Őekil 12: Hasta grubunun 1. gűn MMP-9 deęerlerinin kontrol grubu ile karŐılaŐtırılması
- Őekil 13: Hasta grubunun 1. gűn TIMP-1 deęerlerinin kontrol grubu ile karŐılaŐtırılması
- Őekil 14: Hasta grubunun 1. gűn MMP-9/TIMP-1 oranının kontrol grubu ile karŐılaŐtırılması
- Őekil 15: Hasta grubunun 7. gűn MMP-9 deęerlerinin kontrol grubu ile karŐılaŐtırılması
- Őekil 16: Hasta grubunun 7. gűn TIMP-1 deęerlerinin kontrol grubu ile karŐılaŐtırılması
- Őekil 17: Hasta grubunun 1. gűn MMP-9/TIMP-1 oranının kontrol grubu ile karŐılaŐtırılması
- Őekil 18: 1. gűn ve 7. gűn MMP-9 dűzeyleri daęılımı
- Őekil 19: 1. gűn ve 7. gűn TIMP-1 dűzeyleri daęılımı
- Őekil 20: 1. gűn ve 7. gűn MMP-9/TIMP-1 oranı daęılımı

Şekil 21: Gruplara göre 1.gün ve 7.gün MMP 9 dağılımı

Şekil 22: Gruplara göre 1.gün ve 7.gün TIMP-1 karşılaştırılması

Şekil 23: Gruplara göre 1.gün ve 7.gün MMP-9/TIMP-1 oranı karşılaştırılması

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) inme terimini “ ani gelişen, 24 saat veya daha uzun süren, ölüme yol açabilen, damarsal kökenli, fokal veya global serebral fonksiyon bozukluğu ile oluşan klinik bulgular” olarak tanımlamıştır. Travma, enfeksiyon, tümör gibi nedenlere bağlı infarkt veya kanama, serebral iskemiye bağlı geçici ataklar tanımlama dışında bırakılmıştır(1,2). İnme, tüm dünya toplumlarında kardiovasküler hastalıklar ve kanserden sonra üçüncü en sık ölüm nedenidir. Son 20 yıl içerisinde yapılmış Amerika ve Avrupa kaynaklı çalışmalarda inme insidansının yılda 1-3/1000 ve prevalansının 6/1000 civarında olduğu ifade edilmektedir(3,4). Tüm inmelerin %80-85'ini iskemik inme, %15-20'sini ise hemorajik inme oluşturmaktadır(5).

Son yıllarda inflamatuvar süreçlerin iskemik inmenin patogeneğinde önemli rolü olduğu vurgulanmakta(6,7,8) ve matriks metalloproteinazlar üzerinde durulmaktadır.

Matriks metalloproteinazlar (MMP), ekstrasellüler matriks (ESM) bileşenlerini yıkıma uğratan çinko(Zn) ve kalsiyum(Ca) bağımlı nötral endopeptidaz ailesidir. Enzim aktivitesi metalloproteinaz doku inhibitörleri(TIMP) tarafından inhibe edilir. ESM'in remodelizasyonunda MMP ve TIMP aktivitesi arasındaki denge önemlidir(9). MMP ailesinden özellikle “jelatinazlar” olarak bilinen “MMP-2 ve MMP-9'un nörojenik enflamasyona kan-beyin bariyeri hasarı ile katkıda bulunduğu düşünülmektedir(10).

Beyin iskemisi ve sonrasındaki reperfüzyon, mikrosirkülasyonda başlatılan ve nöronal destrüksiyona yol açan inflamatuvar yanıtı indükler(11,12). Nöronlar, astrositler, mikroglia ve daha çok da endotel hücreleri, iskemiye yanıt olarak aktif hale gelir ve sitokin salgırlar(13,14). IL-1 β ve TNF- α , bu inflamatuvar yanıtı başlatan sitokinlerdir(14).Bu aktivasyon çok erken gelişir ancak geçicidir. IL-1 β ve TNF- α ; daha sonra IL-6 ve IL-8'in aracılık ettiği ve daha uzun süre devam eden bir sekonder inflamatuvar yanıtı indükler. Bu sitokinler ateş, CRP ve fibrinojen gibi akut faz reaktanlarının gelişmesinde (15), lökosit agregasyonuna ve ardından vasküler duvara adezyonuna katkıda bulunan hücre adezyon moleküllerinin salınımında önemli rol oynarlar. İnflamatuvar hücrelerin hasarlı bölgede toplanması toksik oksijen radikallerinin

oluşumuna yol açar. Tüm bu hemodinamik değişiklikler, iskemik doku hasarı, inflamasyon ve oksidatif stres MMP-9'un üretimini uyarır. Lökositler; sitokin etkileşimi ile vasküler duvara yapıştıktan sonra, iskemik alana invazyon aşamasında kan-beyin bariyerini geçebilmek için MMP-9'a ihtiyaç duyarlar(16).

MMP-9 serebral vasküler endotelin bazal membran komponentlerinden olan kollajen tip 4, laminin, fibronektin ve heparan sülfatın yıkımına sebep olur, böylece KBB permeabilitesini etkileyerek nörojenik inflamasyon gelişimine katkıda bulunur(17). Ayrıca MMP-9 ve TIMP-1 dengesinin MMP-9 lehine bozulmasının akut iskemik sonrası doku hasarının genişlemesine ve hemorajik transformasyona yol açtığını gösteren çalışmalar mevcuttur. MMP'lerin temel fizyolojik aktivatörünün *plazmin* olduğu bilinmektedir(18). Çeşitli hücrelerde (endotel hücresi, monosit-makrofaj, düz kas hücresi) eksprese edilen uPA(ürokinaz-tip plazminojen aktivatörü)'nün aktif formunun ve iskemik inme akut tedavisinde kullandığımız rekombinant t-PA'nün plazminden bağımsız olarak da MMP-9 aktivasyonunu uyardığı yapılan hayvan deneylerinde gösterilmiştir(19,20).

Bu bilgilerden yola çıkarak çalışmamızda, akut iskemik inmeli hastalarda erken (ilk 24 saat) ve geç (7.gün) dönemde serum MMP-9, TIMP-1 düzeyi ve MMP-9/TIMP-1 oranını değerlendirerek, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmayı; sonuçlar ile inme klinik ve etyolojik alt tipleri, infarkt volümü, hemorajik transformasyon ve prognoz arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık. Sonuçlarımızın iskemik inme tedavisinde ve gelişebilecek komplikasyonların önlenmesinde potansiyel yeni hedeflerin belirlenmesi yönünden önemli olabileceğini düşünmekteyiz. Belki de (hemorajik transformasyon ile ilişkisinin kesinleşmesi sonrası) gelecekte MMP-9 düzeyi ölçümü, trombolitik tedavi uygulaması öncesinde rutin uygulanan bir biyokimyasal belirteç haline gelecek, MMP-9'un inme fizyopatolojisindeki rolünün kanıtlanmasından sonra geliştirilen ve erken dönemde kullanılan spesifik MMP-9 inhibitörleri ile inme prognozunda anlamlı iyileşme sağlanabilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.SEREBROVASKÜLER HASTALIKLAR

Serebrovasküler hastalıklar, beyin damarlarında ve/veya bu damarlardan geçmekte olan kanın özelliklerinde gelişen bozukluklar sonucu damarların tıkanması ya da kanamasıyla ortaya çıkan merkezi sinir sistemi bozukluklarıdır(21). İnme, travmatik olmayan nedenlerle ortaya çıkan beyin damar hastalığına bağlı ani başlangıçlı, sıklıkla fokal nörolojik defisitlere yol açan ve 24 saatten uzun süren ya da 24 saatten daha kısa süre içinde ölümlle sonlanabilen bir klinik tablodur. Dünyada kalp hastalığı ve kanserden sonra üçüncü ölüm nedeni olup, beynin ise en sık görülen hastalıklarıdır(22). Tüm inmelerin %80-85'ini serebral infarkt, %10-15'ini intraserebral hematom, %6-8'ini subaraknoid kanama oluşturur(5).

2.2. İNME EPİDEMİYOLOJİSİ

İnme önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Ölümlle sonuçlanan hastalıklar arasında inmeye bağlı ölümler halen ilk sıralarda yer almaktadır. Batı toplumlarındaki epidemiyolojik veriler toplumların %0.2'sinin her yıl inme geçirdiğini göstermektedir. Bunların bir yıl içerisinde üçte biri ölmekte, üçte biri özürlü kalmakta, üçte biri kısmen iyileşmektedir. Toplam olarak her yıl 666/milyon kişi inmeden dolayı ölmektedir. Bu ölüm oranı inmeyi dünyada üçüncü ana ölüm nedeni yapmaktadır. Ayrıca yaşayan 1300/milyon kişi de inmeden dolayı değişik derecelerde sakat kalmaktadır. Bu oran da inmeyi en fazla sakatlığa ve bağımlılığa yol açan hastalık yapmaktadır (23,24).

Yıllık inme insidansı 55-64 yaşlarda 1.7-3.6/1000, 65-74 yaş arası 4.9-8.9/1000, 75 yaştan sonra 13.5-17.9/1000 'dur (25,26,27,28,29). Kadınlarda 55-64 yaş arası inme insidansı erkeklere göre 2-3 kat daha azdır. 85 yaşına doğru bu fark azalmaktadır. Kış aylarında inme sıklığının arttığı görülmektedir(30). Tüm olguların %3-5'ini oluşturdukları için, 45 yaş öncesi inme insidansını tahmin etmek zordur. Nencini ve arkadaşları 15 - 45 yaş arası inme insidansını 1/10000 olarak bildirmişlerdir(31).

İnme prevalansı yaşla birlikte artar. İnme prevalansı batı ülkelerinde 8/1000, Japonya'da 20/1000 dir. Ülkemizde ise sağlıklı veriler yoktur(32).

İnmenin coğrafi dağılımı incelendiğinde Japonya'da yüksek, Libya'da düşük insidans bulunmuştur. Siyah ırkta inme insidansı beyaz ırktan yüksek bulunmuştur (33,34).

Genel popülasyonda yapılan çalışmalarda iskemik inmeler, tüm inmelerin %80-90'ını oluşturmaktadır. İntraserebral kanamalar %5-10 sıklığındadır. İskemik inmelerde aterosklerozun rolü %27-43 arasındadır. Laküner infarktların frekansı %13-20 arasında değişmektedir. Kardiyak kökenli inmelerin frekansı %22-33 arasındadır. Bu frekanslar ülkelere ve etnik gruplara göre de değişmektedir. Japonya'da inme insidansının yüksekliği bu ülkedeki intraserebral kanamaların yüksekliğine bağlıdır(33).

Geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalarda inmeden ilk 28 günde ölüm oranı yaklaşık %30 saptanmıştır(35,36). İlk 28 günlük mortalite altta yatan inme etyolojisine, akut inmeyi izleyen 180 günlük mortalite ise en sık komorbid hastalıklara bağlıdır. Yaşa özel mortalite oranları 45 yaşından sonra artar ve her beş yılda bir ikiye katlanır. Son dekatlarda birçok Avrupa ülkesi, Kuzey Amerika ve Japonya'da ölüm oranlarında azalma eğilimi vardır. Bunların yanı sıra inmeden sağkalım üzerine etnik farklılıkların olduğu da ileri sürülmüştür (37,38,39).

2.3 İNME RİSK FAKTÖRLERİ

Epidemiyolojik çalışmalarla iskemik inmeye neden olabilecek risk faktörlerinin saptanması sağaltıcı ve koruyucu hekimlik açısından büyük önem taşımaktadır. Aterogenez ve aterotrombotik komplikasyonları artıran risk faktörleri ile iskemik inme risk faktörleri büyük ölçüde örtüşmektedir.

İnme risk faktörleri sınıflandırması tablo 1’de görüldüğü gibidir.

Tablo 1: İnme Risk Faktörlerinin Sınıflandırması (40)

1. Değişirilemeyen risk faktörleri
<ul style="list-style-type: none">• Yaş• Cins• İrk• Aile öyküsü
2. Değişirilebilen risk faktörleri
a) Kesinleşmiş faktörler
<ul style="list-style-type: none">• Hipertansiyon• Diabetes Mellitus , hiperinsülinemi ve glukoz intoleransı• Kalp hastalıkları• Hiperlipidemi• Sigara• Asemptomatik karotis stenozu• Orak hücreli anemi
b) Kesinleşmemiş faktörler
<ul style="list-style-type: none">• Alkol kullanımı• Obezite• Beslenme alışkanlıkları• Fiziksel inaktivite• Hiperhomosistinemi• İlaç kullanımı ve bağımlılığı• Hormon tedavisi• Hiperkoagülabilité• Fibrinojen• İnflamasyon

2.3.1. Değiştirilemeyen risk faktörleri

a)Yaş: Yaş ilerledikçe inme riskinin arttığı bilinmektedir. Erkeklerde 45, kadınlarda ise 55 yaşın üzerinde olmak önemli risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

b)Cins: Erkek cinsiyeti ateroskleroz için önemli bir risk faktörüdür. Ayrıca erkeklerde ateroskleroz kadınlara göre 10 – 15 yıl daha erken meydana gelmektedir.

c)Irk: Siyah ırkta, Çinlilerde ve Japonlarda inme insidansı, beyazlara göre daha yüksektir.

d)Aile öyküsü: Aile öyküsünün risk faktörü oluşunda çeşitli etkenler rol oynamaktadır. Bunlar, benzer yaşam tarzları, beslenme alışkanlıkları ve bazı herediter özellikler olabilir. Monozigot ikizlerde inme riski, dizigot ikizlere göre daha yüksektir.

2.3.2. Değiştirilebilir risk faktörleri

a)Kesinleşmiş risk faktörleri

Hipertansiyon: Gerek sistolik gerekse diyastolik kan basıncı yüksekliği ile koroner olay ve inme gelişme sıklığı arasında da güçlü bir bağ bulunmaktadır. Hipertansiyonun tedavisi ile koroner olay ve inme gelişme riskinde bariz bir düşme meydana gelmektedir. Hipertansiyon, endotel disfonksiyonu meydana getirerek ve endotelin lipoproteinlere geçirgenliğini artırarak ateroskleroz oluşumuna katkıda bulunmaktadır (41).

Hipertansiyon büyük arter tıkanma ve embolizmini kolaylaştırır. Doğrudan obstrüktif ateroskleroza neden olarak laküner infarkta yol açar. Kan basıncı yüksekliği ile risk artışı doğru orantılıdır. Bazı çalışmalarında, iskemik inme olgularında %75 oranında hipertansiyon bulunduğu belirtilmiştir (42). Hipertansiyon idiyopatik atriyal fibrilasyon için de bir risk faktörüdür. Framingham çalışmasında, 45-62 yaş arası kan basıncı 160/95 mmHg olan erkeklerde, normotansiflere oranla iskemik kalp hastalığının arttığı saptanmıştır. İzole diyastolik hipertansiyon ve sistolik/diyastolik kombine hipertansiyon kontrolünün inme insidansını azalttığına dair veriler vardır(43). Yaşlı popülasyonda, izole sistolik hipertansiyonun düşürülmesinin inme korunmasında büyük yarar sağladığı gösterilmiştir (44).

Diabetes Mellitus (DM); Diabetes mellituslu hastalarda kardiyovasküler olay sıklığı 3-5 kat fazladır. Diabetli hastalarda insülin direncinden dolayı plazma insülin düzeyi artmıştır. İnsülin düzeyinin artması ateroskleroz için önemli bir risk faktörüdür. Diabetli hastalarda görülen hipertrigliseridemi ve HDL'nin düşük olmasının ateroskleroz gelişmesinde rolü olduğu sanılmaktadır. Çeşitli çalışmalarda diyabetin iskemik inme riskini 2-6 kat arttırdığı gösterilmiştir. Honolulu Heart Program'da (45) DM'ta iskemik inme riski 2.45 olarak hesaplanmıştır. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) (46) ve The Diabetes Control and Complication Trial Research Group çalışmalarında uzun süre ciddi kan şekeri kontrolü ile izlenen hastaların mikrovasküler komplikasyonlarında azalma gözlenirken inme riskinde bir düşme görülmemiştir. Fakat, diyabetli hastaların yaklaşık %40-60'ında birlikte bulunan hipertansiyon tedavisi inme riskini %44 azaltmaktadır.

Kalp hastalıkları : İskemik inmelerin %20'si kardiyak embolizme bağlıdır. Gençlerde ise kriptojenik inmelerin %40'ında potansiyel kardiyak emboli kaynağı mevcuttur. Gençlerde emboliye sebep olan en önemli kalp hastalıkları atriyal fibrilasyon ile birlikte veya yalnız görülen mitral stenoz, infektif endokardit, interseptal anevrizma, kardiyak tümörler, mitral regürjitasyon, mitral valv prolapsusu, Libman Sacks endokarditi ve dilate kardiyomiyopatilerdir. Orta yaş ve üzerinde ise en sık görülen neden miyokard infarktüsüdür. Framingham Heart çalışmasında akut MI sonrası 6 yıl içerisinde inme gelişme riski erkeklerde %8, kadınlarda %11 olarak bulunmuştur. İskemik kalp hastalığı nedeniyle koroner arter by-pass greft (CABG) uygulanan hastalarda perioperatif inme riski ise %1-7 olup, hastanın daha önce geçirmiş inme öyküsü, ileri yaş, diyabet ve atriyal fibrilasyon varlığı bu riski artırmaktadır. Operasyonun süresi ve aortik ateroskleroz da riski artıran diğer nedenlerdir. İleri yaşta en önemli kardiyojenik emboli riski taşıyan hastalık, nonvalvüler atriyal fibrilasyondur (NVAf). NVAf'da yıllık inme görülme hızı yılda ortalama %3-5 olup, daha önce geçirilen GlA veya inme, sistolik hipertansiyon ve sol ventrikül fonksiyonlarında azalma, ileri yaş, diyabet ve kadın cinsiyet bu riski daha da arttırmaktadır (43). Yeterli antikoagulan tedavinin (INR:2.5 ve üzeri) inme riskini %80-90 azalttığı gösterilmiştir.

Dislipidemi: Serum kolesterolü düzeyi ile aterosklerotik damar hastalığı sıklığı arasında sürekli ve kuvvetli bir ilişki olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir(47). Deney hayvanlarında kolesterolden zengin diyetle ateroskleroz meydana getirilebilmektedir. Diğer yandan diyet, fibrat, statin ve diğer yöntemlerle kolesterol seviyesi düşürüldüğünde koroner olay ve inme sıklığının azaldığı da bilinmektedir. HDL kolesterolün 35 mg/dl altında olması ateroskleroz gelişmesi için bağımsız bir risk faktörüdür. Gene HDL düşüklüğü ile birlikte olan trigliserid yüksekliği,kardiyovasküler olay sıklığı bakımından bir risk faktörüdür(41). Aterosklerotik plaklar, kandaki lipoproteinlerden meydana gelen kolesterol ve kolesterol esterlerinden zengindir. LDL, kolesterolden en zengin lipoproteindir. VLDL'den zengin hipertrigliseridemide de risk artmaktadır. Bunlara karşın HDL ile risk ilişkisi ters orantılıdır. Yaşlı popülasyonda yapılan bir çalışmada (Northern Manhattan Stroke Study 2001), yüksek HDL seviyelerinin yaşlılarda (75 yaş üzeri) iskemik inme riskini azalttığı ve koruyucu etki için HDL'nin 35mg/dl'nin üzerinde olması gerektiği tespit edilmiştir. Serum kolesterol düzeyi 240-279 mg/dl değerlerinde, risk 1.8, 280 mg/dl üzerinde ise 2.6 olarak bulunmuştur. Honolulu Heart Program çalışmasında ise kolesterolden zengin diyetle kolesterol seviyesindeki artışın, hem koroner arter hastalığı hem de tromboembolik inme riskini arttırdığı gösterilmiştir.(45) Ekstrakraniyal doppler USG kullanılarak yapılan çalışmalarda da, kolesterol seviyesi ile karotis intima-media kalınlığının paralellik gösterdiği saptanmıştır. Son zamanlarda, lipid düşürücü ajan olan statinlerle yapılan çalışmalarda iskemik inme riskinin %32-50 oranında azaldığı gösterilmiştir (48). Bu çalışmalarda serum kolesterol düzeyi normal olan kişilerde de riskin azalması, statinlerin antitrombotik ve nöroprotektif etkileri olduğunu düşündürmektedir. Kazanılan hastalıklardan hiperkolesterolemi ile sonuçlanan nefrotik sendrom ve hipotiroidi de iskemik kalp hastalığı riskini artırmaktadır.

Sigara: Günde 20 veya daha çok sigara içenlerde koroner kalp hastalığının içmeyenlere göre 2-3 kat fazla olduğu gösterilmiştir. Sigara, CRP gibi inflamasyon belirteçlerini ve LDL oksidasyonunu artırmaktadır. Sigara içenlerde endotel disfonksiyonu meydana gelir. Endotel disfonksiyonunun oluşmasında sigara içiminden dolayı kanda CO artışının rolü olduğu ileri sürülmektedir(49). Diğer yandan sigara kanda fibrinojen seviyesini ve trombosit aktivasyonunu,

sonuç olarak da koagülasyon eğilimini artırır. Framingham çalışmasında, inme riski 1.8 olarak bulunmuş olup, bu risk sigara bırakıldıktan 5 yıl sonra içmeyenlerin düzeyine inmektedir(43).

Asemptomatik karotis stenozu : 65 yaş üzerindeki erkeklerde %50'den fazla asemptomatik karotis stenozu %7-10, kadınlarda ise %5-7'dir. Karotis üfürümü olanlarda yıllık inme insidansı yaklaşık %1-2'dir (34). Genel popülasyonda Doppler USG ile yapılan çalışmalarda 65 yaştan yukarısında, %50'den fazla asemptomatik karotis stenozu % 4-5 oranında bulunmuştur(50). İnme riski, stenozun derecesinin artmasıyla yükselmektedir(51). Üfürüm duyulan taraf ile infarkt alanı her zaman paralellik göstermemektedir. Eğer eşlik eden hipertansiyon, diyabet veya koroner kalp hastalığı varsa riskin daha fazla olduğu görülmektedir. Asymptomatic Carotid Atherosclerosis (ACAS) çalışmasında, endarterektomi yapılan vakalarda, medikal tedavi görenlere göre 5 yıllık mutlak risk azalması %5.9'dur. Bu durumda, %60-99 karotis darlığı olan ve beklenen yaşam süresi 5 yıldan fazla olan vakalara, cerrahi riskin %3'ün altında olduğu merkezlerde operasyon önerilmektedir (52).

Orak Hücreli Anemi : Otozomal dominant geçişli nadir bir hastalık olan orak hücreli anemi vakalarında inme prevalansı %11'dir (53). Stroke Prevention Trial (STOP) çalışmasında, sık kan transfüzyonları uygulanan grupta inme riskinin %10'dan %1'e düştüğü gösterilmiştir.

b) Kesinleşmemiş risk faktörleri

Alkol kullanımı: Alkol kullanımının inme riski üzerindeki etkisi miyokard infarktüsünde olduğu gibi alınan alkolün miktarına bağlıdır (54). Aşırı alkol alımı, inme riskini ve buna bağlı ölümleri de artırmaktadır. Aşırı alkol alımı, kan basıncını, trigliserid düzeylerini, paroksizmal atriyal fibrilasyonu ve kardiyomiyopatiyi artırır. Ara sıra veya orta derecede alkol alımı inme için bir risk faktörü değildir (55).

Obezite: Orta yaşlarda obezite kardiovasküler hastalık riskini artırmaktadır. Bu durum özellikle abdominal şişmanlık için geçerlidir. Bel çevresinin erkeklerde 102 cm ve üzerinde, kadınlarda 88 cm ve üzerinde olması ateroskleroz için risk kabul edilmektedir. Obezitenin, iskemik inme için bir risk faktörü olduğu klinik çalışmalarla gösterilmiştir. Obezite ile birlikte hipertansiyon, hiperlipidemi ve hipergliseminin varlığı inme riskini artırır. Optimal kilonun 35-64 yaş grubu

erkeklerde ve 65-94 yaş grubu kadınlarda %30'un üzerinde olması, inme riskini artırmaktadır. Obezite tipinin de, özellikle santral obezite ve abdominal yağ birikiminin önemli bir risk faktörü olduğu son çalışmalarda belirtilmiştir. Vücut kitle indeksinin 30 kg/m²'nin üzerinde olması ve özellikle erkeklerde sık görülen abdominal obezitenin, inme riskini 1.75-2.37 kat artırdığı tespit edilmiştir(56).

Fiziksel inaktivite: Düzenli fizik aktivite ile kardiyovasküler olay gelişme sıklığı belirgin şekilde azalmaktadır. Bu yararı sağlayabilmek için orta derecede olan bir fizik aktivitenin her gün yapılması ve her aktivitenin en az 30 dakika sürmesi gereklidir (National Institute Health tarafından belirlenmiştir). Fizik aktivite ile birlikte diyet alışkanlıklarında değişiklik, kilo verme ve sigarayı bırakma gibi olumlu gelişmeler inme sıklığında azalmaya neden olabilir (57,58).

Hiperhomosistinemi: Hiperhomosistineminin aterosklerotik ve tromboembolik hastalıklar için yaygın, bağımsız ve modifiye edilebilir bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir(59). Orta derecede yükselmiş plazma homosistin düzeyi folik asit veya B12 desteği ile düzeltilebilir.

İlaç kullanımı ve bağımlılığı: Madde kullanımına bağlı olarak her tipte inme görülebilmektedir (60). Bu konuda geniş epidemiyolojik çalışmalar mevcut değildir; sınırlı çalışmalarda ise inme riskinin yaklaşık 7 kat arttığı bildirilmektedir. Amfetamin ve psikostimulan ilaçlar vaskülite yol açarak inmeye neden olurlar. Kokain daha çok hemorajiye neden olsa da iskemiye de yol açarak kognitif bozulma ve beyin atrofisine neden olabilmektedir. Parenteral uyuşturucu kullananlarda ise endokardit, emboli, karaciğer hastalığı, infeksiyonlara meyil inme oluşumunu artırmaktadır.

Oral kontraseptif kullanımı: 35 yaş üzeri kadınlarda inme riskini beş kat artırmaktadır. Eğer ek olarak sigara içiliyorsa bu risk daha da artmaktadır. Oral kontraseptifler, içerdikleri östrojen miktarı ile trombositler ve koagülasyon faktörlerini etkileyerek tromboza eğilimi artırır. Bu nedenle daha önceden kullanılan özellikle 50 mikrogramdan fazla estradiol içeren ilaçların son zamanlarda kullanılan düşük estradiollü kombine preparatlara oranla riski daha çok artırdığı, ilacın bırakılması ile riskin azalacağı belirtilmektedir (61,62).

Hormon replasman tedavisi: Framingham çalışmasında hormon replasman tedavisi yapılan kadınlarda aterotrombotik inme riski 2.6 olarak bulunmuş olmakla beraber daha sonra yapılan çalışmalarda bu doğrulanmamıştır (63).

59337 kadının ortalama 16 yıl izlendiği Nurses' Health çalışmasında inme ile hormon preparatları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Hiperkoagülabilitte: Hiperkoagülabilitteye yol açan trombofililer (protein C ve Protein S eksikliği, APC rezistansı, ATIII eksikliği ve faktörV Leiden mutasyonu) öncelikle venöz trombozlara yol açmakla birlikte, iskemik inmelere de neden olabilirler. Pozitif antikardiyolipin, dolaşan lupus antikoagülanları ve artmış trombosit agregasyonunun da (Von Willebrand faktör, faktör VIIIc yüksekliği, fibrin D-dimer) inme için risk faktörü olduğuna ilişkin çalışmalar vardır(64).

Yeni risk Faktörleri: Homosistein, fibrinojen, lipoprotein (a) ve bir inflamasyon işareti olan C-Reaktif Protein (CRP) ateroskleroz için yeni risk faktörleri olarak belirlenmiştir (65).

İnflamasyon: Son yıllarda infeksiyonun ateroskleroza neden olabileceği olasılığı ortaya çıkmıştır. Chlamydia pnömonisi gibi bakterilerin, sitomegalovirüs gibi virüslerin ateroskleroz etyolojisinde rol oynadığına dair seroepidemiolojik veriler elde edilmiştir (66,67). Yine de karışıklık yaratabilecek bazı faktörler gözden geçirilmelidir. Örneğin, sigara içen kişilerde C.Pnömonisine bağlı kronik bronşit olasılığı yüksektir. Sigara zaten ateroskleroz risk faktörlerinden birisidir. Böyle bir durumda C.Pneumonia'nın kendi başına inme riski olduğunu söylemek zordur. Ateromanın içindeki hücreler bir infeksiyon bölgesi olabilir. Örneğin aterosklerotik lezyonda saptanan makrofajlar, C.Pnömonia ile infekte olabilir ve aktivasyonlarını artırarak aterosklerotik intima içindeki inflamatuvar yolları hızlandırır(68,69). Non-vasküler odaktaki infeksiyona karşı akut faz cevabı da fibrinojen veya plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1)'i artırarak aterosklerozun trombotik komplikasyonlarının insidansını etkileyebilir. İnterselüler adezyon moleküllerinin aterosklerozlu bölgede endotel tarafından eksprese edilmesi ve endarterektomi preparatlarında, aktive T lenfositler ve makrofajların bulunması, akut inflamatuvar cevabın, plak destabilizasyonu ve semptomların ortaya çıkışını kolaylaştırdığını düşündürmektedir. İskemik inme geçirenlerde akut faz reaktanı olan CRP ve serum amiloid A yüksek olarak bulunmaktadır (70). CARE (71) çalışmasında ise aspirin ve pravastatinin CRP'yi düşürerek inme riskini azalttığına ilişkin veriler elde edilmiştir. Bu bulgular infeksiyonun ateroskleroza hızlandığına veya uygun bir çevre hazırladığını desteklemiştir.

2.4 İSKEMİK İNMENİN FİZYOPATOLOJİSİ

Beyin, gerekli sabit oksijen ve glikozu, kardiyak debinin % 15'ni oluşturan ve dakikada 800 ml olan kan akımından karşılar. Bu değerlere karşılık gelen beyin kan akımı ihtiyacı 100 gram beyin için dakikada 40-60 ml'dir(5). Serebral kan akımı serebral perfüzyon basıncının serebrovasküler rezistansa oranı ile belirlenir. Serebral perfüzyon basıncı ise kanı serebral sirkülasyona yollayan arteriyel basınçla geri dönen venöz basınç arasındaki farktan elde edilir(72). Fizyolojik şartların korunduğu durumlarda beyin kan akımı sistemik kan basıncı değişikliklerinden etkilenmez. Sistemik ortalama arter basıncı 60 ile 160 mmHg değerleri arasında kaldığı sürece beyin kan akımının sabit kalmasını sağlayan mekanizma otopregülasyon olarak adlandırılır. Otopregülasyon başlıca prekapiller damarlardaki direnç değişikliği ile sağlanır(5). İnsanda beyin kan akımı 10-20 ml/dak/100gr olduğunda iskemik penumbra oluşur(72). İskemik penumbra, serebral arter tıkanıklığında infarktın geliştiği ağır iskemik çekirdeği çevreleyen, kollateral dolaşımın sağladığı rezidüel serebral kan akımı nedeni ile akut hücre nekrozunun görülmediği bölgedir(73). Beyin kan akımı tekrar sağlandığında potansiyel olarak kurtarılabileceği öne sürülmektedir(74). Bu durumda iskemik dokunun enerji ihtiyacı alt düzeydedir. Böylelikle bir süre için de olsa hücre bütünlüğünü korur. Beyin kan akımı 10 ml/dak/100gr ve altında olduğunda ise hücre harabiyeti başlar(5). İskemi süresi uzarsa hücre ölümü gelişir.

Beyin kan akımının tamamen durması, saniyeler içinde nöronal elektriksel aktivitenin kesilmesine ve birkaç dakika içinde enerji halinin ve kan homeostazının bozulmasına yol açar. Böylece yüksek enerji fosfatları tükenir ve membran iyon pompası iflas eder, potasyum(K) hücre dışına çıkar; sodyum(Na), kalsiyum klorür ve su hücre içine girer ve membran depolarizasyonu oluşur. Enerji tüketimi Na, K transport sisteminin iflası, elektriksel sessizlik, reversibl olduklarından irreversibl yıkım oluşmayabilir. ATP'nin (75) kaybolmasını tam iskemide dahi beyin hücreleri bir saat kadar tolere edebilir. İskemik hücrede ATP anaerobik olarak zayıf olan glukoz ve glikojen depolarından yeterli miktarda üretilemez. Karbonhidrat depolarının oranına göre, laktat ve hidrojen iyonları birikmeye başlar. Hidrojen iyonları, demire bağlı olan serbest radikallerin oluşumunu başlatır ve astroglial

zedelenmeyi arttırır. Bu arada iyon pompasının bozulması intrasellüler ve ekstrasellüler iyonlar arasındaki dengenin bozulmasına yol açmaktadır (anoksik depolarizasyon). Anoksik depolarizasyon sonucunda K hücre dışına, Na, Klor ve Kalsiyum iyonları hücre içine girer ve bunlara eksitatör aminoasitlerin (glutamat, aspartat) toksik oranlarda salınması eşlik eder. İskemik nöronda kalsiyumun hücre içine girmesi zedelenmeyi arttırır. Özellikle ATP'nin kalmaması, bol miktarda kalsiyumun hücre içine girmesine ve intrasellüler bölümlerden salınmasına neden olur. Kalsiyum fosfolipazı aktive ederek membrana bağlı gliserofosfolipidlerin serbest yağ asitlerine hidrolizine ve sonuçta da diğer membran lipidlerinin serbest radikal peroksidasyonuna neden olur. Ayrıca kalsiyum, proteaz enzimlerinin (serin proteaz, matrix metalloproteinaz gibi) aktivasyonuna neden olarak proteinlerin lizisine ve nitrik oksit sentetazın aktivasyonu ile serbest radikallerin oluşumuna yol açar. Tüm bunların sonucunda da irreversibl hücre hasarı meydana gelir(72).

Arterin tıkanmasına bağlı önce sitotoksik ödem ve sonra vazojenik ödem oluşur (iskemik beyin ödemi). Sitotoksik ödem akut iskemiden dakikalar ve saatler sonra gelişir ve reversibl olabilir. Vazojenik ödem inmeden 24-72 saat sonra giderek artar ve beş gün dolayında maksimuma varır, böylece de inmelerde ödem ve intrakranial herniasyonlar açısından, antiödem sağaltım akut olarak gereklidir(75). İlk beş gün içinde uygulanmalıdır.

Global veya fokal iskemi sonrası parenkimal dokunun hasarı iskemi sırasındaki kan miktarına ve iskeminin süresine bağlıdır. İskemiye uğrayan doku belirli bir süre sonra reperfüze olduğunda, dokular normal fonksiyonlarına dönebilir. Ancak, hasarlanmış dokuyla kan karşı karşıya geldiğinde yeni hasarlar veya infarkt gelişebilir, kan akımı normalleşmesi sırasında oluşan hasarlanmaya "reperfüzyon hasarı, injury" denir(76).

2.5 İSKEMİK İNME OLUŞ MEKANİZMALARI:

Aterotrombotik infarkt: Aterosklerozun infarkt oluşturmasında iki mekanizması vardır. Birincisi plak ciddi bir şekilde genişleyerek kan damarının duvarını bozar; ancak böyle bir gelişim sık olarak bir süperempoze trombüs ile oluşur. Bir damar tıkanığında orijinal tıkanmanın üzerinde bir durgunluk pıhtısı

oluşabilir ve distal olarak yayılır. İkinci mekanizma, aterosklerotik plak, trombüs embolizmi veya plak parçaları ile infarkt oluşturur.

Kardiyoembolik infarkt: Kalp kökenli serebral embolinin birincil nedeni, kalpte oluşan trombüs olup tüm iskemik inmelerin %13-23'nü oluşturur. Kardiyojenik beyin embolisinin tanısı bulgu ve belirtilerin birlikteliğine dayanır. Primer bulgular; maksimal defisitini ani başlangıcı, potansiyel bir emboli kaynağının varlığı, kortekste multipl beyin infarktları veya serebellumda multipl damar alanlarında infarktlardır. Sekonder bulgular ise; Bilgisayarlı Beyin Tomografi(BBT)'de hemorajik infarkt, angiografide aterosklerotik damar hastalığının yokluğu, angiografide rekanalizasyon, diğer organlarda embolizmin varlığı, ekokardiyografi, kateterizasyon, kardiyak bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans ile trombüsün gösterilmesidir. Bir emboliye bağlı bir beyin arterinin tıkanmasında nörolojik işlev yitimi ani ve hızlıdır. Çoğu kez tek ve ani bir atakla maksimal nörolojik defisit gelişir. Emboli çoğunlukla arter bifurkasyonunda ve/veya lümenin daraldığı yerlerde duraklar, bazen de damar lümeninde duraklayan emboli ufak parçalara ayrılarak distaldeki ufak damarları tıkar. Arteria karotis internalardan geçen kanın %80'ni arteria serebri medialara yönelir(77). Bu nedenle kardiyojenik embolilerin çoğu arteria serebri media ve dallarında oluşur(72). Kardiyojenik serebral embolik inmenin en sık nedeni nonvalvüler atrial fibrilasyondur. Diğer nedenler; iskemik kalp hastalığı (akut miyokard infarktüsü, ventriküler anevrizma), romatizmal kalp hastalığı, prostetik kalp kapakları, mitral valv prolapsusu, mitral anulus kalsifikasyonu, nonbakteriyel trombotik endokardit, kalsifik aortik stenoz, kardiyak miksoma, konjenital kalp hastalığı, paradoksal emboli, iskemik olmayan dilate kardiyomyopati, enfektif endokardittir.

Laküner infarkt: Büyük serebral arterlerin derin delici dallarının tıkanması sonucu beyinin derin bölümlerinde veya beyin sapında oluşan 3-15 mm çapında küçük infarktlardır. Lakünlerin gelişiminde en önemli neden hipertansiyondur. Hipertansiyon lipohyalinozis ve 19 miliyer anevrizmalar yaratabilir(73). Lipohyalinozis diğer adıyla da ufak arterlerin arteriosklerozu, duvar destrüksiyonu ve trombotik tıkanma ile infarkta neden olur. Lakünlerin gelişiminde, diabetes mellitus, kardiyopatiler, kan basıncında ani düşmeler, polisitemi, arterden artere emboliler de olası nedenler arasındadır(76).

2.6. İNME SINIFLANDIRMASI:

İnme etyolojisine göre ilk sınıflandırmalar genellikle lezyonun patolojisine göre yapılmış ve tüm inmeler iskemik ve hemorajik olmak üzere iki ana gruba ayrılmıştır, daha sonraki çalışmalarda ileri nöroradyolojik, kardiyolojik, hematolojik ve biyokimyasal tetkiklerin kullanılmasıyla lezyonun patolojisiyle birlikte, lokalizasyonu ve oluş mekanizması göz önüne alınarak sınıflandırmalar yapılmıştır. Buna göre inmeler;

- A. İnme tipine göre
- B. Mekanizmalarına göre
- C. Klinik gidişe göre
- D. Arter alanına göre
- E. Klinik kategorilerine göre sınıflandırılabilir.

A. İnme Tipine Göre:

- 1) İskemik inme
- 2) Hemorajik inme

B. Mekanizmalarına Göre

- 1) Trombotik infarkt
- 2) Embolik infarkt
- 3) Hemodinamik infarkt

C. Klinik Gidişe Göre:

- 1) Tamamlanmış inme
- 2) İlerleyen inme

D. Arter Alanına Göre:

- 1) Total anterior sirkülasyon infarktları (TACI)
- 2) Parsiyel anterior sirkülasyon infarktları (PACI)
- 3) Laküner infarktlar (LACI)
- 4) Posterior sirkülasyon infarktları (POCI)

Bamford ve arkadaşları(78) 1991 yılında, klinik bulguları ön planda tutarak OCSP (Oxfordshire Community Stroke Project) sınıflandırmasını yapmışlardır. Bu sınıflamaya göre;

TACI: Akut gelişen hemiparezi (duyu kusuru ile birlikte veya değil), yeni gelişen kortikal defisit (örneğin afazi, ihmal) ve homonim hemianopsi bulgularının tümünün bir arada olduğu klinik tabloyu ifade eder.

PACI: Üç TACI komponentinden ikisi veya tek başına yüksek kortikal fonksiyon bozukluğu veya sınırlı kontraletral motor/duyusal defisit varlığını içerir.

LACI: Pür motor inme, pür duyuusal inme, sensorimotor inme, ataksik hemiparezi ve dizartri-beceriksiz el sendromu gibi laküner sendromlar bu grupta yer alır.

POCI: Vertebrobaziller sistemin suladığı oksipital loblar, beyin sapı ve serebellum tutulumuna bağlı olarak hemianopsi, beyin sapı bulguları ve serebellar bulguların değişik kombinasyonlarının görülmesiyle tanınırlar.

Bu sınıflama ile BT ve MR normalen bile olgular klinik olarak değerlendirilebilmektedir. Ancak bu sınıflandırmada potansiyel etyolojiye yer verilmemiştir(78).

E. Klinik Kategorilerine Göre:

- 1) Geniş arter ateroskleroza (tromboz veya emboli)
- 2) Kardiyoembolizm
- 3) Küçük damar oklüzyonu (lakün)
- 4) Diğer belirlenen etyolojiler
- 5) Sebebi belirlenemeyenler

1993 yılında yayınlanan TOAST "Trial of Org 10172 in Acute İnme Treatment" çalışmasında kullanılan bu sınıflandırma, klinik bulguların yanı sıra etyolojiye de yer verdiği için günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır(64,79).

1.Geniş arter ateroskleroza: Tüm iskemik inmelerin %50'si geniş arter aterosklerozuna bağlıdır. Bu durum özellikle ekstrakraniyal ve daha nadir olarak intrakraniyal damarlarda ve bunların bifurkasyon bölgelerinde, yıllar içerisinde gelişen aterosklerotik plaklarının stabilizasyonlarının bozulmasıyla gelişen trombozlara bağlı olarak meydana gelir. Ortaya çıkan aterotrombotik lezyon, damarın stenozu veya oklüzyonuna yol açtığı gibi, hemodinamik mekanizmalarla, daha

distal sınır bölgelerinde (watershed area) infaktlara da yol açabilir. Yine aterotrombotik lezyondan kopan trombosit, kolesterol gibi bazı parçaların arterden artere embolizm mekanizması ile distal arterleri tıkaması mümkündür. Bilgisayarlı beyin tomografisi (BT) ve kranyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG)' de bir arter alanına veya dalına uyan, 1.5 cm'den büyük infarktlar, hemodinamik mekanizmaya bağlı olanlarda ise sınır bölge infarktları göze çarpar.

2.Kardiyoembolizm: Tüm iskemik inmelerin %15-20'sini oluşturur. Gençlerde bu oran %35'lere çıkmaktadır. Arteriyel oklüzyonun sebebi, kalpten kaynaklanan embolilerdir. Başlıca klinik bulgular, ani gelişen, bazen bilinç bozukluğunun eşlik ettiği inmelerdir. Kranial BT veya MR'da, bir arter alanına uyan geniş kortikal infarktlar görülmekle birlikte, değişik vasküler alanlarda birden fazla lezyonun varlığı veya sistemik embolizm ayırıcı tanıda yol göstericidir. Emboliye yol açan kalp hastalıkları, "yüksek riskli" ve "düşük riskli" olmak üzere alt gruplara ayrılmıştır. Kardiyoembolik inme nedenleri ve risk düzeyleri tablo 2 'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Kardiyoembolik İnme Nedenleri ve Risk Düzeyleri(80)

Yüksek Risk	Düşük Risk
Atriyal fibrilasyon	Patent foramen ovale
Hasta sinüs sendromu	Atriyal septal anevrizma
Sol atriyal trombüs	Atriyal septal defekt
Sol atriyal miksooma	Atriyal flutter
Mitral darlık	Mitral annulus kalsifikasyonu
Protez kapak	Mitral kapak prolapsusu
Endokardit	Biyoprotez kapak
Sol ventrikül trombüs	Kalsifiye aort stenozu
Sol ventrikül miksooma	Subaortik hipertrofik kardiyomiyopati
Dilate kardiyomiyopati	Akinetik-diskinetik ventrikül duvar segmenti
Yeni geçirilmiş miyokard infarktüsü	Konjestif kalp hastalığı

3.Küçük damar oklüzyonu (laküner infarktlar): Genellikle hipertansiyon veya diyabeti olan yaşlı hastalarda ortaya çıkan bu inme tipi, tüm iskemik inmelerin %25'ini oluşturur. Büyük serebral arterlerin, küçük penetran terminal dallarının oklüzyonu sonucunda oluşurlar. Artmış arteriyel basınç, küçük penetran arter duvarında yavaş ilerleyen bir hasara yol açmaktadır. Bu arteriopatiye “lipohyalinozis” adı verilir.

4. Diğer belirlenen etyolojiler: Bu grupta santral sinir sistemi (SSS)'nin primer ve sekonder vaskülitleri, CADASIL ve serebral amiloid anjiyopati gibi nadir küçük damar hastalıkları, konjenital damar hastalıkları, mitokondriyal hastalıklar, travma ve diseksiyon ile kan hastalıkları yer alır. Tüm iskemik inmelerin %5'inden azını oluşturur.

5.Sebebi belirlenemeyenler: Ayrıntılı tetkiklere rağmen etyolojisi bulunamayan serebral infarktlarla, yeterli tetkik edilemeyen vakalar bu grupta yer alır. Ayrıca yapılan tetkiklerde birden fazla etyolojik faktör bulunan vakalar da bu grupta değerlendirilir.

2.7 MATRİKS METALLOPROTEİNAZLAR(MMP) VE DOKU İNHİBİTÖRLERİ(TIMP)

Ekstraselüler matrix (ESM), hücrelerarası boşluklarda özel bir ortam oluşturan dinamik bir yapıdır. Dokulardaki hücrelerin bir arada tutulmasına yardımcı olur, hücre büyümesi ve farklılaşmasını kontrol eden pek çok hormon için rezervuar görevi yapar. Bu yapı hücrelerin özel fonksiyonları gerçekleştirmesi için kendilerini yönlendirecek hücre içi sinyalleme yolları ile direkt ya da indirekt olarak etkileşmesini sağlar.

ESM yapısında proteoglikanlar, kollajen fibrilleri ve multiadhezif matriks glikoproteinleri olmak üzere 3 temel protein bulunur. Visköz yapıda olan proteoglikanlar hücrelere yastık görevi yapar. Kollajen fibrilleri hücreye esneklik ve güç kazandırır. Multiadhezif matriks glikoproteinleri ise proteoglikanlar ve kollajenin hücre yüzeyine bağlanmasını sağlar. ESM molekülleri hücrenin anahtar fonksiyonlarının düzenlenmesinde görev alırlar ve integrin moleküllerinin

kardiyomiyositler, endotel hücreleri ve düz kas hücrelerinin yüzeyinde bulunan integrin reseptörlerine bağlanmasını sağlayarak hücrel fonksiyonları değiştiren sinyaller gönderirler. Böylece hücreler, sitozolik sinyal iletim yollarını direkt olarak aktive edebilirler. ESM'e bağlanma sonucunda sinyal oluşmazsa hücreler apoptozise uğrar. Bunun yanı sıra, matriks çok sayıda büyüme faktörünü bağlayarak hücrelerden gelen sinyalleri tutar ya da hücrelere gönderir. Bu şekilde indirekt sinyalleme yollarını aktive ya da inhibe eder. Tüm bu özellikler ESM'in sadece çevresindeki hücrelere şekil veren bir yapı olmayıp yaşama, üreme ve ölüm gibi kritik hücrel fonksiyonları etkileyen sinyaller gönderen dinamik, aktif bir ortam olduğunu göstermektedir.

Hücre-matriks etkileşimleri ESM bileşenlerinin hidrolizinden sorumlu olan proteolitik enzimler tarafından düzenlenir. Bu enzimler ESM yapısının bileşimini ve bütünlüğünü düzenleyerek matriks molekülleri tarafından oluşturulan sinyallerin kontrolü, hücre proliferasyonu, farklılaşması ve ölümünde de temel rol oynar. Bu enzim sistemlerinin içinde matriks metalloproteinaz(MMP)'lar önemli bir grubu oluşturmaktadır. MMP'ler ESM bileşenlerini yıkıma uğratan çinko(Zn^{++}) ve kalsiyum(Ca^{++}) bağımlı nötral endopeptidaz ailesi olarak bilinirler. Türlerine göre endotel hücreleri, makrofajlar, fibroblastlar, vasküler düz kas hücreleri, T lenfositler, trombositler, epitel hücreleri, nötrofiller gibi oldukça çeşitli hücre tipleri tarafından eksprese edilirler(81).

Organizmada fizyolojik olayların sürdürülmesinde MMP aktivitesi ile onların spesifik endojen doku inhibitörleri olan matriks metalloproteinaz doku inhibitörleri(TIMP'ler) arasında sürekli bir denge söz konusudur. MMP'ler ve TIMP'ler normal dokularda düşük düzeyde eksprese edilirler ve birçok biyolojik süreçte rol oynarlar. Bunlar arasında kemiğin yeniden modellenmesi, yara iyileşmesi, anjiyogenez, inflamasyon, apoptozis, immün cevap gelişimi, organ morfogenezi, sinir hücre gelişimi, ovülasyon sayılabilir. MMP ekspresyonu, çeşitli fizyolojik ve patolojik koşullarda gelişen doku yeniden modellenmesi sırasında artar. Bu sırada MMP'lerin üretimi TIMP'lerin üretimini aşabilir. Böylece MMP'ler ve TIMP'ler arasındaki denge bozulur. Dengenin MMP aktivitesi yönüne kayması matriksin kontrolsüz olarak yıkılmasına ve patofizyolojik olayların oluşumuna zemin hazırlar. MMP-9 aktivitesi oksidatif stres sistemi ile ilişkilidir; inflamasyon,

tümör invazyonu ve metastaz, romatoid artrit, ateroskleroz ve multipl skleroz, Alzheimer hastalığı, malign glioma gibi santral sinir sistemi hastalıklarının patofizyolojisinde önemli rol oynamaktadır(82).

Bu enzim ailesinin 66'dan fazla üyesi bulunmaktadır. Bunlardan 23'ünün insanlarda sentez edildiği gösterilmiştir(83). En yaygın olarak kullanılan sınıflandırma şekli "substrat özgüllüğüne göre" yapılan sınıflandırmadır(tablo 2). Bununla birlikte "molekül ağırlıklarına göre" veya "yapılarına göre" yapılan sınıflandırmalar da kullanılmaktadır(83).

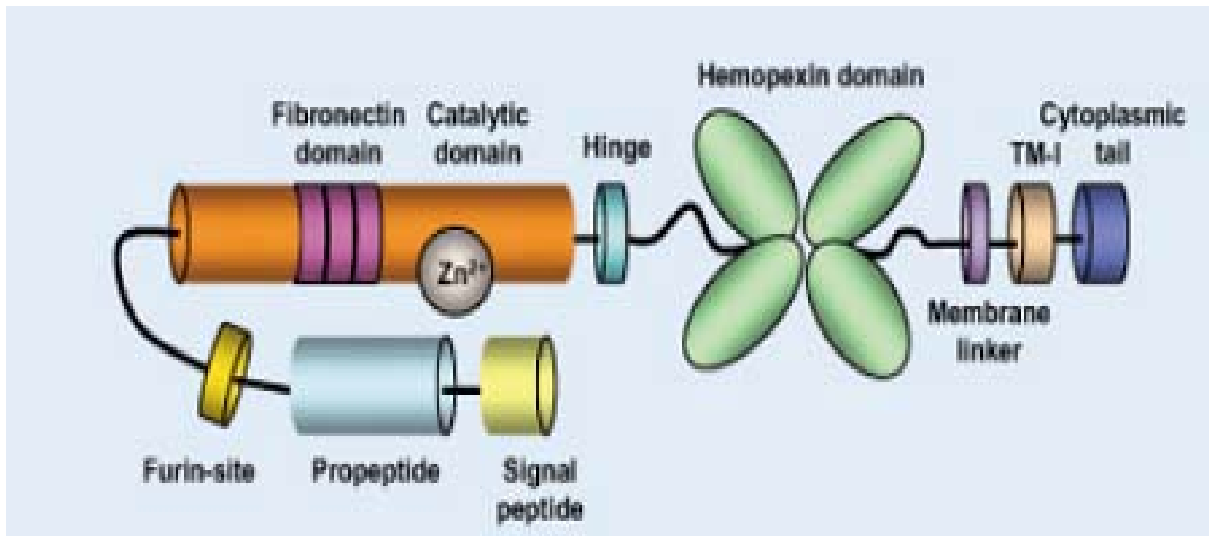
Tablo-3: MMP enzimlerinin substrat özgüllüğüne göre sınıflandırılması(83)

Grup adı	Tanımlayıcı isim	Numara	Temel substrat
Kollajenazlar	İnterstisyel kollajenaz	MMP-1	Kollajen Tip 1, 2, 3, 7 ve 10, jelatin, PG
	Nötrofil kollajenaz	MMP-8	Kollajen Tip 1, 2, 3, PG
	Kollajenaz 3	MMP-13	Kollajen Tip 1, 2, 3
	Kollajenaz-4	MMP-18	Kollajen I
Jelatinazlar	Jelatinaz A	MMP-2	Jelatin, kollajen IV, V, VII, X, XI, elastin
	Jelatinaz B	MMP-9	Jelatin, kollajen IV, V, XIV, elastin, PG
Stromelisinler	Stromelisin 1	MMP-3	PG, laminin, FN, jelatin, kollajen III, IV, IX ve X
	Stromelisin 2	MMP-10	PG, laminin, FN, jelatin, kollajen III, IV, IX ve X
	Stromelisin 3	MMP-11	PG, laminin, elastin, entaktin, tenaskin, versikan, jelatin, kollajen III, IV, IX, X
Membran tipi MMP'ler (MT-MMP'ler)	MT1-MMP	MMP-14	Kollajen I, II, III, FN, laminin, VN
	MT2-MMP	MMP-15	Agrekan, FN, laminin, tenaskin
	MT3-MMP	MMP-16	Kollajen III, FN, jelatin
	MT4-MMP	MMP-17	Jelatin
	MT5-MMP	MMP-24	PG
	MT6-MMP	MMP-25	Kollajen IV, fibrin, FN, jelatin
Diğerleri	Matrilisin 1	MMP-7	Serin proteaz inhibitörleri
	Metaloelastaz	MMP-12	Metaloelastaz MMP-12 Kollajen I, IV, elastin, FN, jelatin, laminin, VN
	RASI-1	MMP-19	RASI-1 MMP-19 Kollajen IV, entaktin, FN, jelatin, laminin, tenaskin
	Enamelisin	MMP-20	Enamelisin MMP-20 Agregan, amelogenin
	X-MMP	MMP-21	X-MMP MMP-21 Tanımlanmamıştır
	CA-MMP	MMP-23	CA-MMP MMP-23 Tanımlanmamıştır
	Matrilisin	MMP-26	Matrilisin 2 MMP-26 Kollajen IV, FN, jelatin, VN
	CMMP (Horoz)	MMP-27	CMMP (Horoz) MMP-27 Tanımlanmamıştır
	Epilisin	MMP-28	Diğerleri Tanımlanmamıştır

PG: Proteoglikan, FN: Fibronektin, VN: Vitronektin.

MMP yapısı

MMP'lerin tümü tipik olarak N terminalinde enzimin lider dizilimi olan predomain içerirler. Jelatinaz sınıfına ait MMP-2 ve 9 kollajen ve jelatin etkileşimleri için gerekli fibronektin benzeri bölüm ve 210 aminoasit içeren C-terminal hemopeksin benzeri bölümden oluşur. Hemopeksin benzeri bölüm substrat spesifitesini belirlemede anahtar rol oynar. Ayrıca jelatinazların yapısında katalitik bölge ve C-terminal hemopeksin benzeri bölüm arasında proline zengin bağlayıcı bölge yer alır (Şekil1)(84).

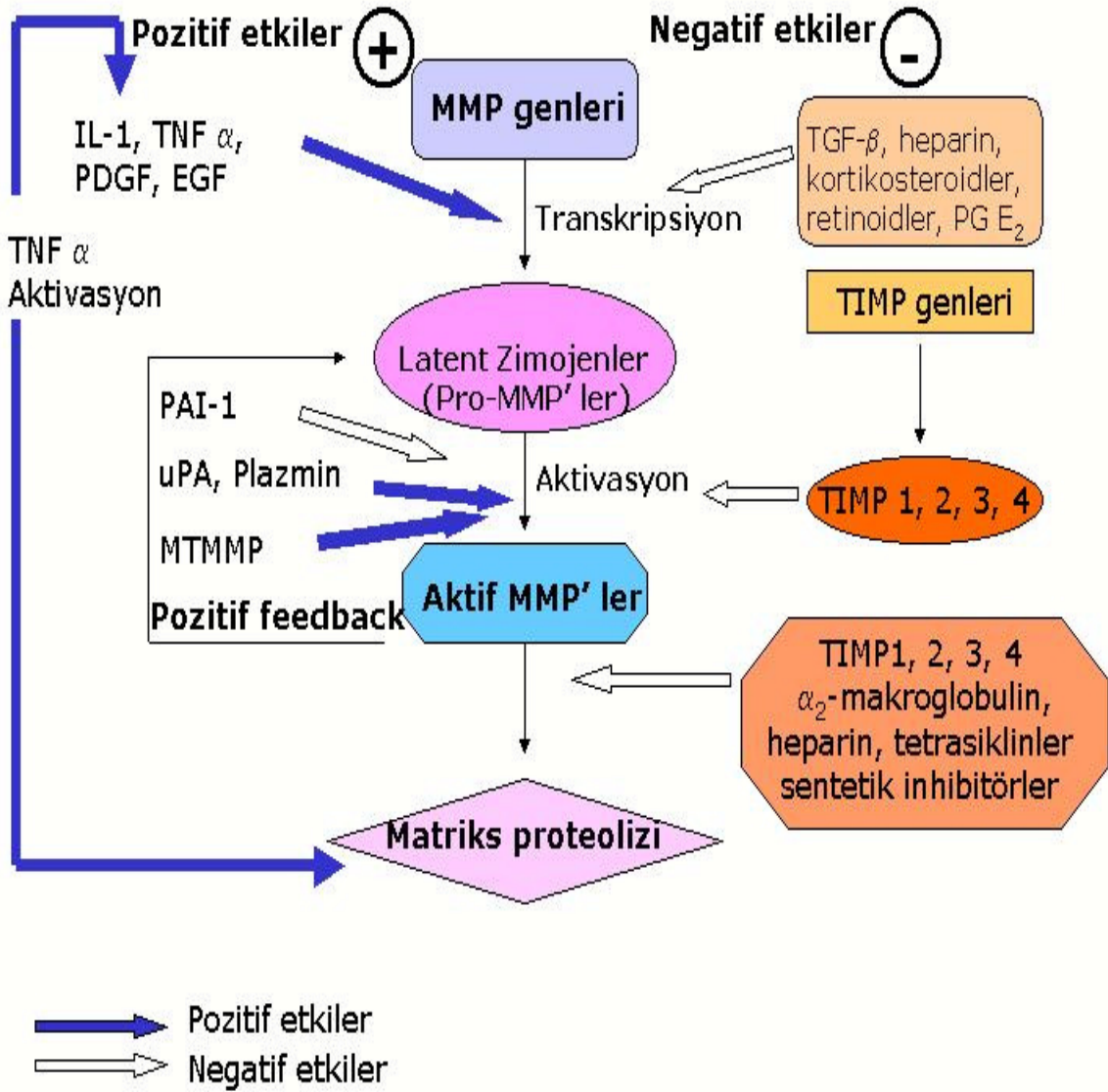


Şekil 1: Matriks metalloproteinaz domain yapısı (84).

MMP Aktivitesinin Düzenlenmesi

MMP'ler vasküler ESM'in yıkımında esansiyel rol oynarlar. MMP'lerin tümü preproenzim olarak sentezlenir ve bunların çoğu inaktif latent zimojen form olan pro-enzim formunda salgılanır. Pro-enzim aktivasyonu; hücre içinde, MT-MMP'ler aracılığıyla hücre yüzeyinde, diğer proteazların etkisiyle ekstrasellüler aralıkta, "aktivasyon kaskadı" olarak adlandırılan şekilde ya da önceden aktive olmuş MMP'lerin diğerlerini aktive etmesiyle meydana gelebilir. MMP aktivitesi 3 basamakta düzenlenir. Bunlar transkripsiyon, pro-enzimin aktivasyonu ve enzim aktivitesinin inhibisyonudur.

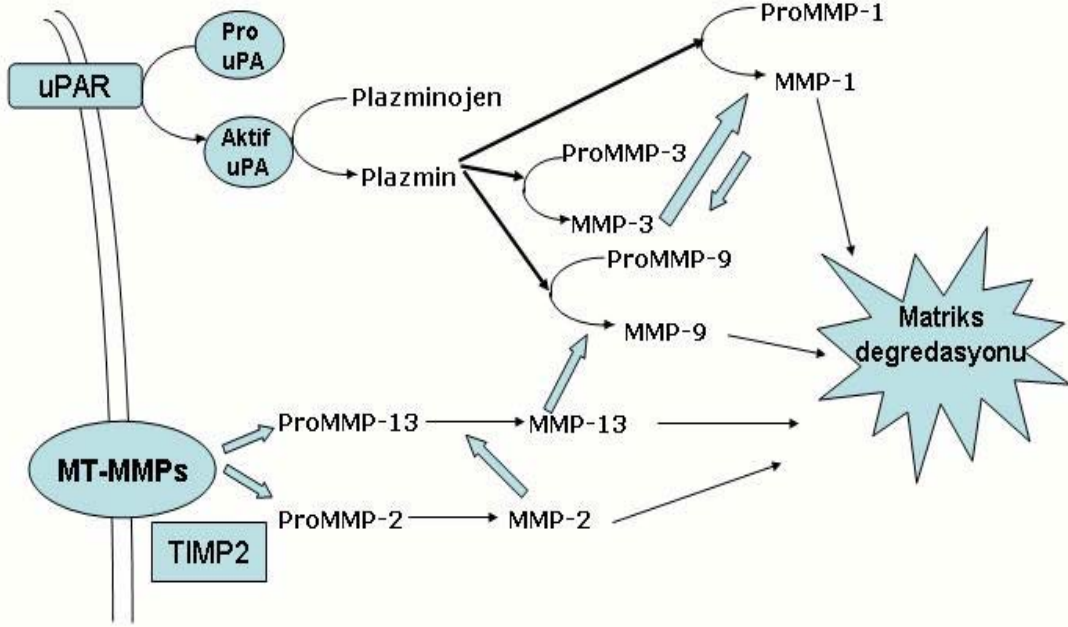
1) **Transkripsiyonel Düzenleme:** MMP gen transkripsiyonu için ilk basamak, MMP geninin promotor alanlarındaki AP-1 bölgesine bağlı heterodimer yapıda olan c-fos ve c-jun ekspresyonudur(82). MMP gen ekspresyonu tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), interlökin-1 (IL-1) gibi inflamatuvar sitokinlerle, trombosit kaynaklı büyüme faktörü(PDGF) ve epidermal büyüme faktörü(EGF) gibi birçok büyüme faktörü ve hormonlar ile stimüle edilir(Şekil 2). Transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β), heparin, kortikosteroidler, retinoidler, prostaglandin E2(PGE2) ve diğer eikozanoidler ise MMP gen transkripsiyonunu inhibe ederler(85,86)



Şekil-2:MMP enzim aktivitesinin düzenlenmesi (Dollery CM)

2) Proenzimin Aktivasyonu Aşamasında Düzenleme: MMP'ler sentez edildikten sonra inaktif proenzim olarak salıverilirler. Enzimin pro- bölgesindeki sisteinin sülfidril grubu ile aktif bölgedeki Zn⁺⁺ arasındaki etkileşim latentliğin sürdürülmesinden sorumludur. MMP'lerin temel fizyolojik aktivatörü *plazmin*'dir. Çeşitli hücrelerde(endotel hücresi, monosit-makrofaj, düz kas hücresi) eksprese edilen uPA(ürokinaz-tip plazminojen aktivatörü)'nün aktif formunun plazminojeni plazmine dönüştürdüğü ve oluşan plazminin pro-MMP'leri aktive ettiği kabul edilmektedir(Şekil2)(85,86). u-PA ekspresyonunun steroid hormonlar, hücrel onkojenler, sitokin ve büyüme faktörleri aracılığıyla düzenlendiği gösterilmiştir(87). u-PA aracılı aktivasyon kaskadında bir MMP'nin aktivasyonu, diğer bir MMP'nin aktivasyonuna yol açar ve pozitif bir döngü oluşturur(Şekil 3). Bu şekilde plazmin pro formdaki MMP-1, MMP-3 ve MMP-9'u aktif formuna dönüştürür. Daha sonra MMP-3, pro-MMP-1'i MMP-1'e dönüştürür, MMP-1 de pro-MMP-9'u aktif formuna dönüştürebilir(Şekil-3)(88). MT-MMP'ler de diğer MMP'lerin özellikle MMP-2'nin aktivatörüdürler. Diğer yandan MMP-2 ve MMP-9, aktive olmuş doku makrofajları tarafından üretilen serbest radikallerin etkisiyle ESM içinde kendiliğinden de aktive olabilir(88). Böylece oksidatif stres de proenzim aktivasyonunu tetikleyerek lokal metalloproteinaz aktivitesinin artmasına katkıda bulunur.

Hücre membranı



Şekil 3: MMP'ler için hücre yüzeyi ile ilişkili aktivasyon kaskadı (Beaudeau JL 2004)

3) MMP enzim aktivitesinin inhibisyonu: MMP aktivitesinin kontrolünde spesifik doku inhibitörleri olan TIMP'ler anahtar rol oynarlar. Bundan başka α 2-makroglobulin, heparin, tetrasiklinler ve sentetik inhibitörler de aktif MMP inhibitörleri arasında yer alırlar (Şekil 2). TIMP'ler bağ dokusu metabolizmasının düzenlenmesinde temel proteinlerden biridir. MMP'lere irreversibl ve non-kovalent biçimde bağlanarak latent enzim formunun aktivasyonunu ve katalitik aktivitenin sürdürülmesini inhibe ederler. Böylece TIMP'ler; MMP enzim aktivitesini ve MMP/TIMP dengesini sıkı kontrol altında tutarlar. İnsanlarda TIMP-1, 2, 3 ve 4 olmak üzere 4 TIMP türü tanımlanmıştır(89). TIMP'ler de MMP'ler gibi vasküler düz kas hücreleri, endotel hücreleri, kan hücreleri, bağ dokusu hücreleri ve makrofajlar tarafından sentez edilirler. TIMP'ler MMP aktivitesini inhibe etme yönünden benzerlik göstermekle beraber matriksteki lokalizasyonları ve gen ekspresyonunun düzenlenmesi yönünden aralarında farklar vardır. Ayrıca değişik MMP türlerine göre de özgüllük gösterirler. Örneğin; Jelatinaz A (MMP-2) tercihen TIMP-2 ile Jelatinaz B (MMP-9) ise TIMP-1 ile inhibe edilirler.

Metalloproteinazların Spesifik Doku İnhibitörleri(TIMP)'nin Yapısı

TIMP'lar, 6 disülfid bağı oluşturan 12 sistin rezidüsü içerir ve MMP'lerin çinko içeren katalitik bölgelerine bağlanırlar. MMP'lerin TIMP'lar tarafından inhibisyonu, bire bir (1:1) oranında, nonkovalent bağlarla ve irreversibl şekilde gerçekleştirilir.

TIMP-1: 28,5 kDa ağırlıkta ve ilk olarak tavşan kemiğinden elde edilen bir glikoproteindir. Sonradan insan vücut sıvıları ve dokularında da olduğu anlaşılmıştır. Bütün aktive kollajenazları inhibe edebilir. MT-1-MMP ve MMP-2 dışındakileri inhibe eder. Fibroblast büyüme faktörü, trombosit kaynaklı büyüme faktörü, forbol esterleri ve interlökin-1 gibi bir çok uyaran TIMP-1'in fibroblastlardaki ekspresyonunu artırır. (90).

TIMP-1, 92 kDa'luk jelatinaz sınıfından olan pro-MMP-9'a bağlanır. Bu ikili proMMP-9/TIMP-1 kompleksi bütün aktif MMP'leri inhibe eder ve daha aktif stabil form olan üçlü proMMP-9/TIMP-1/MMP kompleksi oluşur (91).

2.8 MMP' LERİN AKUT İSKEMİK İNME PATOFİZYOLOJİSİNDEKİ ROLÜ

MMP'ler, ESM elemanlarının yıkımından sorumlu Zn⁺⁺ ve Ca⁺⁺ bağımlı bir proteolitik enzim ailesidir. Proenzim aktivasyonu ve enzim aktivitesi TIMP'ler tarafından inhibe edilir. ESM'in remodelizasyonunda MMP ve TIMP aktivitesi arasındaki denge önemlidir(81).

MMP ailesi yapı ve substrat spesifitesine göre 5 alt gruba ayrılmıştır. Jelatinazlar olarak bilinen MMP-2 ve MMP-9; özellikle serebral kan damarları epiteli bazal laminasının major komponentleri olan tip 4 kollajen, laminin ve fibronektin üzerinde proteolitik etki göstermektedir(10).

Serebral iskemi sonrasında MMP-9 ve MMP-2 ekspresyonları arttığı bir çok prelinik ve klinik çalışmada gösterilmiş; bu moleküller, vazojenik ödeme yol açan ve infarktın hemorajik transformasyonuna katkıda bulunan kan-beyin bariyeri yıkımından sorumlu tutulmuştur. (12,92,93)

Beyin iskemisi ve sonrasındaki reperfüzyon, mikrosirkülasyonda başlatılan ve nöronal destrüksiyona yol açan inflamatuvar yanıtı indükler(11,12). Nöronlar, astrositler, mikroglia ve hepsinden ziyade endotel hücreleri iskemiyeye

yanıt olarak aktif hale gelir ve sitokin salgırlarlar(13,14). IL-1 β ve TNF- α , bu inflamatuvar yanıtı başlatan sitokinlerdir(14).Bu aktivasyon çok erken gelişir ancak geçicidir. IL-1 β ve TNF- α ; daha sonra IL-6 ve IL-8'in aracılık ettiği ve daha uzun süre devam eden bir sekonder inflamatuvar yanıtı indükler. Bu sitokinler ateş, CRP ve fibrinojen gibi akut faz reaktanlarının gelişmesinde, lökosit agregasyonuna ve ardından vasküler duvara adezyonuna katkıda bulunan hücre adezyon moleküllerinin salınımında önemli bir rol oynarlar(15).

Üç grup hücre adezyon molekülü vardır: selektinler, immünoglobulin süperailisi ve integrinler (94). Selektinler, infarkt çevresindeki lökosit-endotel hücre etkileşimine yardım ederler. ICAM-1 ve VCAM-1 beyin iskemisinin akut fazında yer alan ana immünoglobulin süperailisi molekülleridir. Son zamanlarda, integrinlerin interselüler adezyonda yer aldığı ve moleküllerle ekstraselüler matrix arasındaki etkileşime katıldığı gösterilmiştir(95). Hücre adhezyon moleküllerinin aktivasyonunun bir sonucu olarak, lökosit kümelenmesi ve vasküler duvara adhezyon gerçekleşir. İnflamatuvar hücrelerin hasarlı bölgede toplanması toksik oksijen radikallerinin oluşumuna yol açar. Tüm bu hemodinamik değişiklikler, iskemik doku hasarı, inflamasyon ve oksidatif stres MMP-9'un üretimini uyarır. Lökositler; sitokin etkileşimi ile vasküler duvara yapıştıktan sonra, iskemik alana invazyon aşamasında kan-beyin bariyerini geçebilmek için MMP'lere ihtiyaç duyarlar(16,95).

Kan-beyin bariyeri, nöronal mikroçevrenin korunmasında önemli bir rol oynar. Beyin kapillerlerinin endotel hücreleri, kan ile beyin arasında moleküllerin hareketini kısıtlayan 'tight junction'lara sahiptir. Kapillerlerin çevresinde perisitlerle birlikte bulunan bazal lamina, ekstraselüler matris moleküllerinden oluşur. MMP-9, özellikle serebral kan damarları epiteli bazal laminasının major komponentleri olan tip 4 kollajen, laminin ve fibronektin üzerinde proteolitik etki göstererek kan beyin bariyerinin yıkımına neden olur. Kan-beyin bariyerinin bütünlüğü bozulduğunda inflamatuvar hücreler ve sıvı beyne geçerek kanama, vazojenik ödem ve nöronal hücre ölümüne neden olurlar.

Yakın geçmişteki çalışmalar, yüksek MMP-9 seviyelerinin sadece enfarkt dokusunda değil enfarkt çevresi alanlarda da bulunduğunu göstermiştir; bu durum MMP-9'un enfarktın büyümesinde rol aldığını düşündürmektedir(96). Ek olarak evre damarlardan artmış eritrosit ekstravazasyonu ve nötrofil

infiltrasyonu sonucu oluşan hemorajik transformasyonda da MMP-9 seviyelerinin yükseldiği görülmüştür(97).

Hayvan modellerinde yapılan bir çok çalışmada serebral iske mi sonrası erken dönemde MMP üretiminin önemli ölçüde arttığı, MMP inhibitörleri ve MMP nötralizan antikorlar ile tedavi sonrası ise hem vazojenik ödem formasyonunun hem de infarkt boyutlarının azaldığı gösterilmiştir(98,99).

Yapılan bir çalışmada MCA oklüzyonu ile akut iskemik inme oluşturulan normal fareler ve MMP-9 geni haraplanmış fareler kıyaslandığında, MMP-9 üretimi engellenen farelerde iskemik lezyon volümlerinde azalma gözlenmiştir(99).

Yine kalıcı MCA oklüzyonu oluşturulan farelerde erken dönemde jelatinaz (MMP-2,MMP-9) düzeyleri bakılmış, pro MMP-9'un iskemik dokuda kontrilateral hemisfer ile karşılaştırıldığında 2. saatte, aktive MMP-9'un ise 4. saatte anlamlı düzeyde arttığı gözlenmiş, aktive MMP-9 artışıyla eş zamanlı olarak da (evans mavisı ekstrasvazasyonu methodu ile) kan-beyin bariyeri permeabilitesinde artış saptanmıştır(100).

İskemik ve hemorajik inmede beyin parankiminde MMP-2 ve MMP-9 kaynağını araştırmayı amaçlayan bir postmortem çalışmada ; 6 iskemik, 8 hemorajik inmeli hastanın beyin dokusu ilk 6 saatte farklı bölgelerden örnek alınarak incelenmiş, MMP-9'un infarkt alanında kan damarları çevresindeki nötrofil ve aktive mikrogliyalarda lokalize olduğu, infarkt çevresinde ise major kaynağın mikrogliyal hücreler olduğu görülmüştür(101).

Hemorajik transformasyon(HT), iskemik inmeyi izleyen ve korkulan bir komplikasyondur. Kendiliğinden de olabileceği gibi, inmenin akut fazında antikoagölan ya da trombolitik tedavi kullanımı sonucu da oluşabilir. İnme şiddeti, hipertansiyon, yaş ve başvuru anında çekilen BT'de erken iskemik değişikliklerin varlığı hemorajik transformasyon ile ilişkili diğer faktörlerdir(102). İskemik alanda HT oluşumunun mekanizması tam olarak anlaşılammış olmakla birlikte endotelial bazal lamina bütünlüğünün kaybı sonucu kan elemanlarının ekstrasvazasyonu primer sebep olarak görülmektedir. Bazal lamina bütünlüğünün kaybindan ise MMP-9 sorumlu tutulmaktadır(102).

MMP-9'un akut iskemik inmede hemorajik transformasyon gelişimindeki rolünü araştırmak için yapılan bir çalışmada, iskemik inme sonrası HT gelişen

hastalarda MMP-9 düzeyi, gelişmeyenler ve kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı oranda yüksek bulunmuştur(103).

Doku plazminojen aktivatörü(t-PA) ve ürokinaz plazminojen aktivatörü(u-PA) plazminojeni plazmine çeviren serin proteazlardır. t-PA ve MMP arasındaki ilişkiyi inceleyen pek çok çalışmada plazminojen-plazmin sisteminin MMP'lerin aktivasyonunda etkili olduğu gösterilmiştir(104).

MCA tıkanıklığından sonraki 3 saat içinde heparin uygulaması vahşi tip farelerde endojen t-PA ve MMP-9 aktivitelerini ve bunların mRNA ekspresyonlarını artırmıştır ancak t-PA geni haraplanmış farelerde aynı etki görülmemiştir. r-tPA tedavisinden önce verilen geniş spektrumlu MMP inhibitörü (BB-94)'nün ise r-tPA ile ilişkili mortaliteyi %50'den %33'e indirdiği, hemorajik transformasyon riskini ve beyin ödemi belirgin ölçüde azalttığı gösterilmiştir(105).

Bu bilgilerden yola çıkarak MMP-9 düzeyi ile iskemik inme sonrası hemorajik transformasyon arası ilişkinin belirlenmesi, akut iskemik inme tedavisine ışık tutacak, belki de gelecekte MMP-9 düzeyi ölçümü trombolitik tedavi uygulaması öncesinde rutin uygulanan bir biyokimyasal belirteç haline gelecektir. Ya da MMP-9'un inme fizyopatolojisindeki rolünün kanıtlanmasından sonra geliştirilen ve erken dönemde kullanılan spesifik inhibitörlerle inme prognozunda anlamlı iyileşme sağlanabilecektir.

Biz bu çalışmada akut iskemik inmeli hastalarda erken ve geç dönem serum MMP-9, TIMP-1 düzeyi ve MMP-9/TIMP-1 oranı ile inme klinik ve etyolojik subtipleri, infarkt volümü, hemorajik transformasyon ve prognoz arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

3. YÖNTEM – HASTALAR

.Bu çalışmada, akut iskemik inmeli hastalarda MMP-9 , TIMP-1 düzeyi ve MMP-9/TIMP-1 oranı bakmayı, sonuçlar ile inme klinik ve etyolojik subtipleri, infarkt volümü, hemorajik transformasyon ve prognoz arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya Bakırköy Ord. Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Acil servisine ilk 24 saat içinde başvuran akut iskemik inmeli 18 yaş üstü 60 hasta ile yaş, cinsiyet ve diğer risk faktörleri açısından bu gruba uyumlu sağlıklı 60 gönüllü alındı.

ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ:

Hasta grubu için;

1. İlk iskemik inme atağı olması,
2. İlk 24 saat içinde başvuru,
3. Karotis sistem infarktları (lakün dahil)
4. Tüm hastalarda fokal nörolojik defisit varlığı,
5. Hastaların hem kendisinin ve hem yakınının bilgilendirilmiş onam formunu imzalayarak çalışmayı kabul etmiş olması

Kontrol grubu için;

1. Yaş , cins ve diğer risk faktörleri açısından hasta grubu ile uyumlu olma
2. Bilinen nörolojik ve sistemik hastalık öyküsü olmaması
3. Kendilerine verilen bilgilendirilmiş onam formunu imzalayarak çalışmayı kabul etmiş olma

DIŞLAMA KRİTERLERİ:

1. Daha önce bilinen bir nörolojik hastalığı olanlar,
2. İnflamatuvar ya da infeksiyöz hastalık, malignite, hematolojik hastalık (orak hücreli anemi, hiperhomosistinemi, hiperkoagülabilite, fibrinojen yüksekliği, polisitemi, Protein C-S eksikliği, Antifosfolipid antikor varlığı) ciddi renal ve hepatik yetmezlikli hastalar,
3. Tutuklular, askerler , gebe ve emziren kadınlar,
4. 24 saatten geç hastaneye ulaşanlar,
5. Acile başvurduğu sırada herhangi bir nedenle antikoagülan tedavi alan hastalar
6. İnme nedeni intraserebral ve subaraknoid kanama olanlar,
7. Geçici iskemik atak geçirenler,
8. Posterior dolaşım infarktları (PCA dahil)
9. Başvuru sırasında BT'de hemorajik infarkt saptananlar,
10. Çalışma sürecinde antikoagülan tedavi ihtiyacı oluşan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma kapsamında her hastadan vasküler risk faktörlerine (hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı, AF, sigara, alkol) ilişkin ayrıntılı öykü alındı, ayrıntılı sistemik ve nörolojik muayene yapıldı. İnme protokolüne göre başvuru anında çekilen kranial BT'de erken infarkt bulguları, 4-7 gün arası çekilen kranial BT'de ise hemorajik transformasyon varlığı araştırıldı.

Hasta grubunda 1. ve 7. gün olmak üzere 2 kez , sağlıklı kontrol grubunda ise 1 kez MMP-9 ve inhibitörü TIMP-1 serum düzeyleri ölçüldü.

Hasta grubunda inme subtipleri (OCSP klinik sınıflamasına göre; TACI, PACI ve LACI), etyoloji (TOAST kriterlerine göre; büyük arter aterosklerozu, kardioemboli, küçük damar hastalığı ve nedeni belirlenemeyen grup) ve klinik gidiş (başvuru anında, 7. gün ve 2. ayda modifiye Rankin Skoru (mRS)' na göre) değerlendirildi.

Hasta ve kontrol grubuna bu işlemin niteliğine ilişkin ayrıntılı bilgi verilerek, bu uygulamanın tedavilerinde olumlu ya da olumsuz herhangi bir değişikliğe yol açmayacağı anlatıldı; değerlendirmeyi kabul eden hastalardan, hasta yakınından ve kontrol grubundan yazılı onam formu alındı.

Bu amaca uygun çalışma protokolü hazırlanarak, hastanemiz etik kurulundan onay alındı.

Nörogörüntüleme

Difüzyon MR görüntüleri, akut iskemik inme sonrası 6 ile 48 saat arasındaki dönemde rutin inme protokolüne göre 1.5 T MR cihazı ile alındı(Siemens, Symphony, Erlangen, Germany).

İnfarkt volümleri uzman radyolog tarafından manuel ROI yöntemi ile hesaplandı. (İnfarkt volümü=DWI kesitlerindeki en geniş hiperintensite alanı x kesit kalınlığı)

MMP-9 ve TIMP-1 Ölçümü

Antikoagülansız tüp kullanılarak alınan kanlar oda sıcaklığında bekletilip 4000 rpm. de 10 dakika santrifuj edildikten sonra -30C derecede saklandı. Serum matriks metalloproteinaz-9 düzeylerinin belirlenmesinde yarışmalı ELISA yöntemi (TheRayBio Human MMP-9 ELISA; Kat No: ELH-MMP9-001) uygulandı. Serum örnekleri MMP-9 antikoları ile kaplı kuyucuklara eklendi. Bu antikolara bağlanan serumdaki MMP-9 enziminin üzerine biotinlenmiş anti-human MMP-9 antikoları ilave edildi. Oluşan bu komplekse HRP-konjuge streptavidin eklendi. Tetrametilbenzidin (TMB) substratı ile oluşan rengin şiddeti MMP-9 düzeyini yansıtmaktaydı. Serum TIMP-1 düzeylerinin belirlenmesinde yarışmalı ELISA yöntemi (Human TIMP -1 ELISA; Kat No: ELH-TIMP-001) uygulandı. Serum örnekleri TIMP-1 antikoları ile kaplı kuyucuklara eklendi. Bu antikolara bağlanan serumdaki TIMP-1 enziminin üzerine biotinlenmiş anti-human TIMP-1 antikoları ilave edildi. Oluşan bu komplekse HRP-konjuge streptavidin eklendi. Tetrametilbenzidin (TMB) substratı ile oluşan rengin

şiddeti TIMP-1 düzeyini yansıtmaktadır. ELX 800 Biotek mikroplate ELISA cihazında 450 nm'de okundu. MMP-9 konsantrasyonları ELISA cihazının Gen 5 software programı kullanılarak hesaplandı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Tukey HSD testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında paired sample t test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher's Exact test kullanıldı. Parametreler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Pearson ve Spearman's korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

ÇALIŞMADA KULLANILACAK SINIFLAMALAR

OCSP KLİNİK SINIFLAMASI (İNME KLİNİK ALT TİPLERİNİ BELİRLEME)

TACI: Akut gelişen hemiparezi (duyu kusuru ile birlikte veya değil), yeni gelişen kortikal defisit (örneğin afazi, ihmal) ve homonim hemianopsi bulgularının tümünün bir arada olduğu klinik tabloyu ifade eder.

PACI: Üç TACI komponentinden ikisi veya tek başına yüksek kortikal fonksiyon bozukluğu veya sınırlı kontraletral motor/duyusal defisitinin varlığını içerir.

LACI: Pür motor inme, pür duyuusal inme, sensorimotor inme, ataksik hemiparezi ve dizartri-beceriksiz el sendromu gibi laküner sendromlar bu grupta yer alır.

POCI: Vertebrobaziller sistemin suladığı oksipital loblar, beyin sapı ve serebellum tutulumuna bağlı olarak hemianopsi, beyin sapı bulguları ve serebellar bulguların değişik kombinasyonlarının görülmesiyle tanınırlar.

TOAST SINIFLAMASI (İNME ETYOLOJİSİNİ BELİRLEME)

I. BÜYÜK ARTER ATEROSKLEROZU

A. Klinik

- Kortikal fonksiyon kaybı (afazi, ihmal, fraksiyone üst ekstremitede kuvvet kaybı gibi)
- Aynı vasküler alanla uyumlu geçici iskemik atak öyküsü
- Karotis üfürümü veya nabız şiddetinde azalma

B. Ateroskleroz için risk faktörlerinin olması (DM, Hiperlipidemi)

C. EKO, ;EKG' de majör kardiyak emboli kaynağı olmaması

D. Doppler USG veya arteriyografi ile ekstrakraniyal - intrakraniyal damarlarda ve kortikal dallarında >%50 darlık veya tam tıkanma saptanması (Ayrıca EKO ile asendan aortada gösterilmiş aterom plağı olması)

2. KARDİYOEMBOLİZM

A. Klinik

- Aterosklerotik büyük damar hastalığına benzer ani başlangıçlı, hızlı düzelebilen hemisferik bulgular
- Birden fazla vasküler alana uyan önceye ait geçici iskemik atak veya inme öyküsü
- Emboli oluşumu için kardiyak etyolojiye sahip olma

B. EKO, EKG ve holter monitorizasyonda kardiyak patoloji saptanması

C. Karotid-vertebral doppler USG' de

- İpsilateral darlığın %50' den az olması
- %50' den az darlık yapan plağın ülsere olmaması

D. BT ve MRG' de hemodinamik bozukluk veya hipertansiyona bağlı lezyon olmaması

3. KÜÇÜK DAMAR OKLÜZYONU (LAKÜNER ENFARKT)

A. Klinik

- Saf motor hemiparezi, saf sensoriyal hemihipoestezi, dizartrik hemiparezi, sensorimotor hemiparezi, dizartri ve beceriksiz el ile uyumlu bulgular
- Kortikal serebral fonksiyon bozukluğu olmaması

B. DM veya hipertansiyon öyküsü

C. BT ve MRG' nin normal olması veya beyin sapı-subkortikal hemisferik 1.5cm' den daha küçük çaplı iskemik lezyonun saptanması

D. Kardiyak emboli kaynağının olmaması

E. Ekstrakraniyal büyük arterlerde ipsilateral tarafta %50' den büyük darlık saptanmaması

4. NEDENİ GÖSTERİLMİŞ DİĞER İSKEMİK İNMELELER

Kan testleri ve arteriyografi ile sık olmayan bir nedenin belirlenmesi

- Aterotrombotik olmayan vaskülopati:

İnflamatuvar: PAN, SLE, Behçet, granülomatöz anjitis

Non-inflamatuvar: Diseksiyon, radyasyon, displazi, moyamoya

- Hematolojik: Hiperviskosite, koagülopati, anemi

5. NEDENİ BULUNAMAYAN İSKEMİK İNMELELER

A. Sınıflandırılmayan: En az iki grup kriterinin birlikteliği

B. Bütün değerlendirmelerin negatif olması

C. Yetersiz değerlendirilme

MODİFİYE RANKİN SKALASI (mRS)

0 Tamamen normal

1 Semptomlar olmasına rağmen işgörmezlik olmaması: Tüm günlük aktiviteleri yapabilir

2 Hafif işgörmezlik: Tüm aktiviteleri yerine getiremez ancak yardımsız yaşayabilir.

3 Orta derecede işgörmezlik: Desteksiz yürüyebilir ancak başka aktivitelerde yardıma ihtiyaç duyabilir.

4 Orta-ağır derecede işgörmezlik: Desteksiz yürüyemez ve diğer aktivitelerde yardıma ihtiyacı vardır.

5 Ağır işgörmezlik: Yatağa bağımlı, sürekli bakıma ihtiyacı vardır.

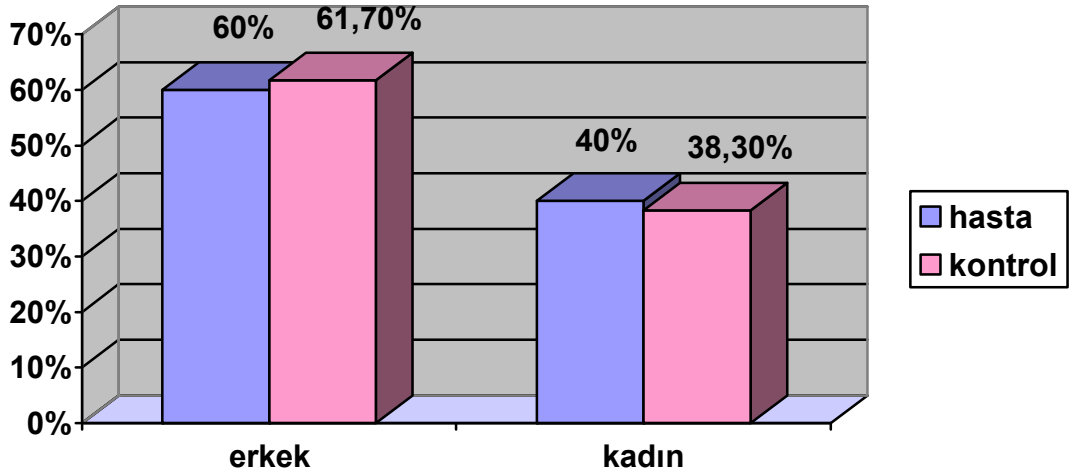
4. BULGULAR

Belirlenen kriterlere uyan 60 hasta ve 60 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Hasta grubunun yaş ortalaması 65.82 ± 12.74 , kontrol grubunun yaş ortalaması 65.68 ± 12.69 idi (Tablo 4).

Tablo 4 : Gruplara Göre Yaş Değerlendirmesi

	Hasta	Kontrol	<i>p</i>
	Ort±SS	Ort±SS	
Yaş	65.82±12.74	65.68±12.69	0,95

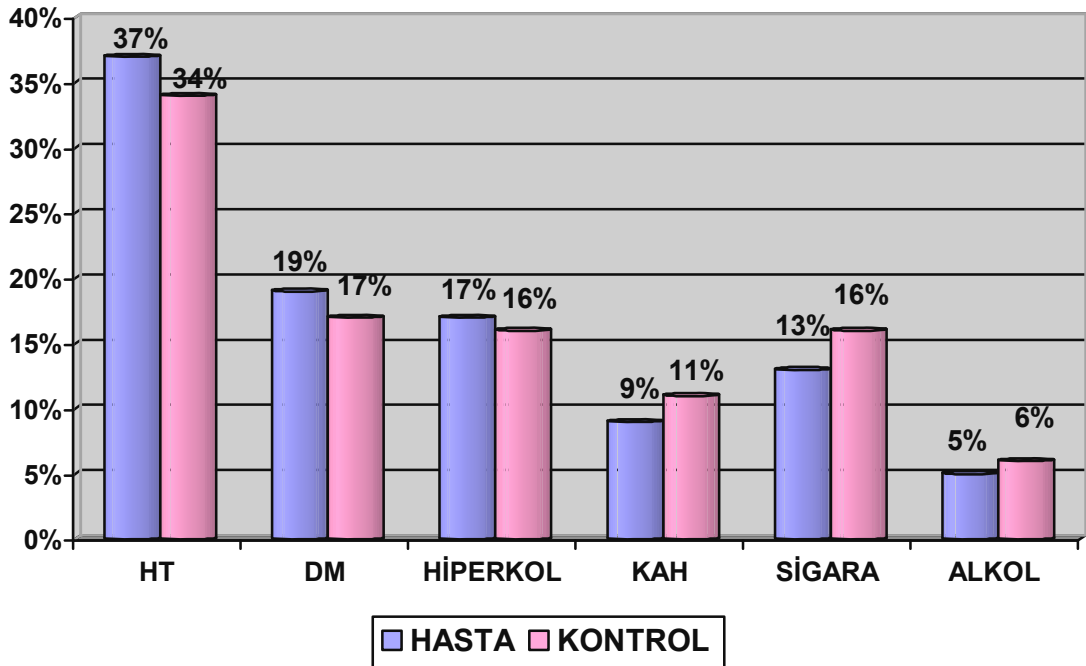
Hastaların 24(%40)'ü kadın, 36(%60)'sı erkek, kontrol grubunun 23(%38.3)'ü kadın, 37(61.7)'si erkek idi (şekil).



Şekil 4 : Hasta ve kontrol grubunun cinsiyete göre değerlendirilmesi

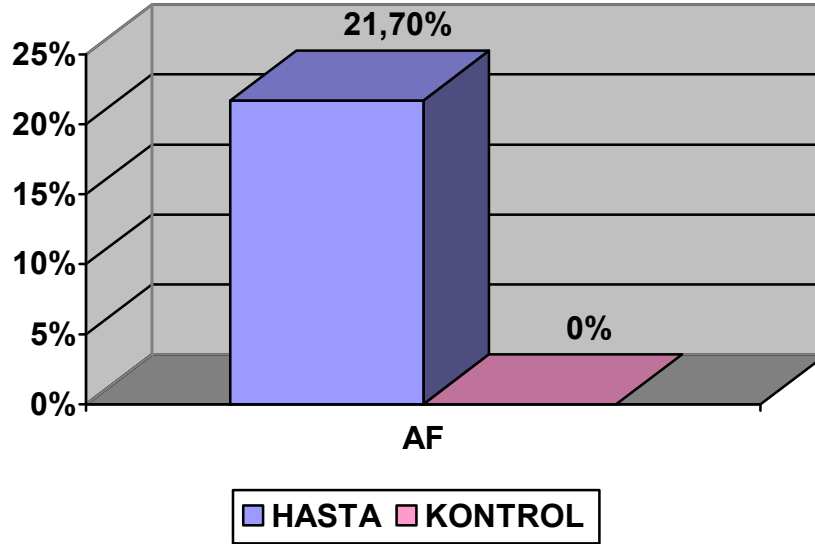
Gruplar arasında yaş ve cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Risk faktörleri açısından hasta ve kontrol grubu değerlendirildiğinde; hasta grubunun %37(46)'sinde hipertansiyon, %19(24)'unda diabetes mellitus %17(22)'sinde hiperkolesterolemi, %9(12)' unda koroner arter hastalığı, %13 (17)'ünde sigara, %5(6)'inde alkol kullanımı ; kontrol grubunun ise %34 (42)'ünde HT, %17(20)'sinde DM, %16(19)'sında hiperkolesterolemi, %11(13)'inde koroner arter hastalığı, %16(19)'sında sigara , %6(7)'sında alkol kullanımı mevcuttu (Şekil 5).



Şekil 5:Hasta ve kontrol grubunun risk faktörleri yönünden karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grubu atrial fibrilasyon açısından değerlendirildiğinde ise hasta grubunun %21,7(13)'sinde saptanırken, kontrol grubunda hiç olmadığı görüldü. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.001$)(Şekil 6)



Şekil 6: Hasta ve kontrol grubunun AF yönünden karşılaştırılması

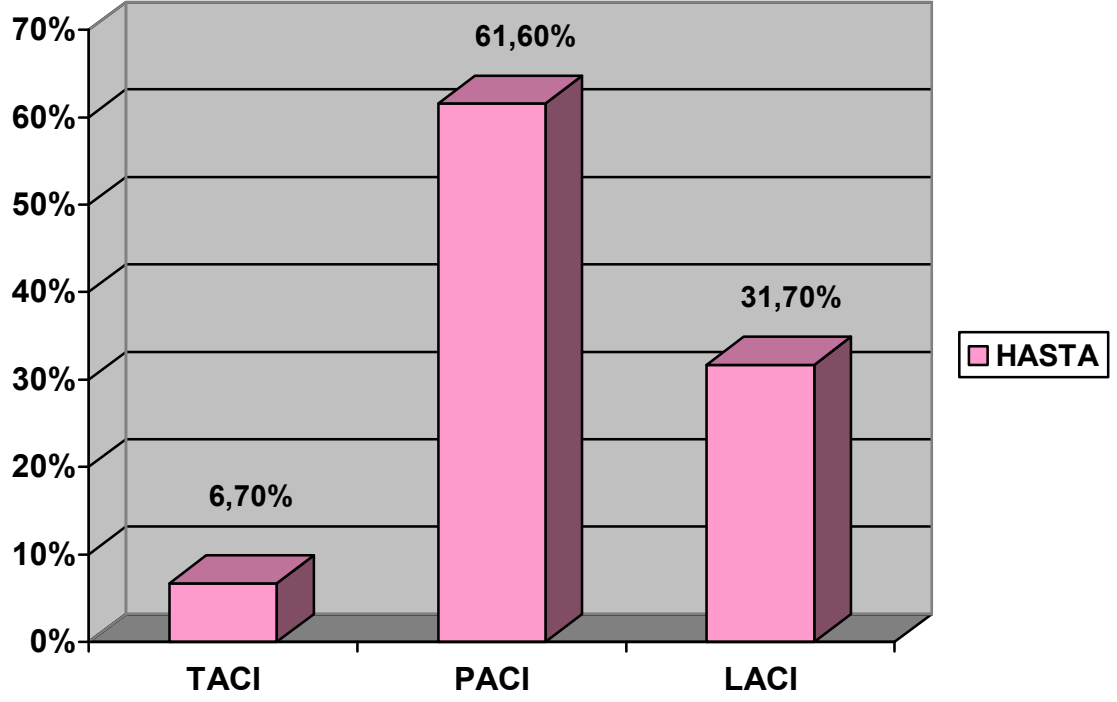
Gruplar arasında atrial fibrilasyon dışındaki vasküler risk faktörleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Hasta grubundan MMP-9, TIMP-1, MMP-9/TIMP-1 oranı için kan alınma saati 2 ile 24 saat arasında olup, medyanı 18 idi.

Hasta grubunda 6-24 saat içinde çekilen difüzyon MR'da ölçülen infarkt volümü 50 mm^3 ile 39000 mm^3 arasında olup, ortalaması $3832,75 \pm 7350,80$ idi.

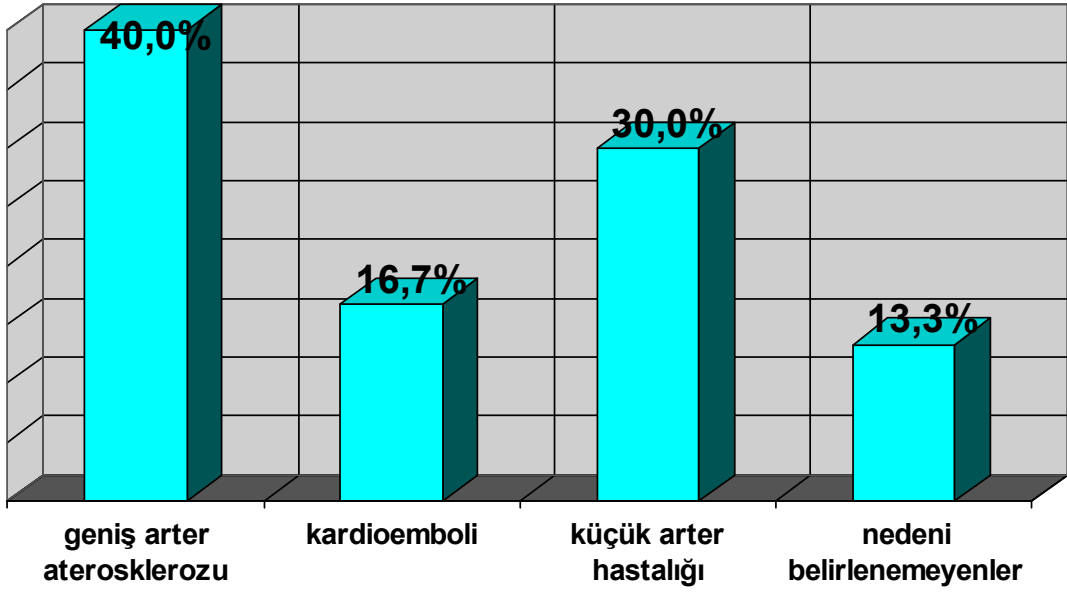
Hasta grubunda başvuru anında (0-24 saat) çekilen kranial BT'de enfarktı çıkmamış olan hastalarda erken infarkt bulguları değerlendirildi. Hasta grubunun %8,3(5)'ünde sulkuslarda silinme, %3,3(2)'ünde insular silinme, %1,7(1)'sinde dens MCA, %8,3(5)'ünde gri-beyaz cevher ayrımı kaybı saptandı.

İnme klinik alt tiplerini belirlemek amaçlı yapılan OCSP sınıflamasına göre, hasta grubunun %6,7(4)'si total anterior sirkulasyon infarktı (TACI), %61,6(37)'si parsiyel anterior sirkulasyon infarktı (PACI), %31,7(19)'si ise laküner infarkt (LACI) idi (şekil 7).



Şekil 7: OCSP klinik sınıflamasına göre hasta dağılımı

İnme etyolojik alt tiplerini belirlemek amaçlı yapılan TOAST sınıflamasına göre alt gruplara ayırdığımız hastaların %40(24)'ü geniş arter ateroskleroza, %16,7(10)'si kardiyemboli, %30(18)'u küçük arter oklüzyonu (lakün) grubunda idi. Hastaların %13,3(8)'ü nedeni belirlenemeyen inmeler grubundaydı; bu grubun ise %3,3(2)'ünü etyolojisi belirlenemeyen grup iken, %10(6)'unda büyük arter ateroskleroza ve kardiyemboli ortak etyolojiyi oluşturmaktaydı (şekil 8).



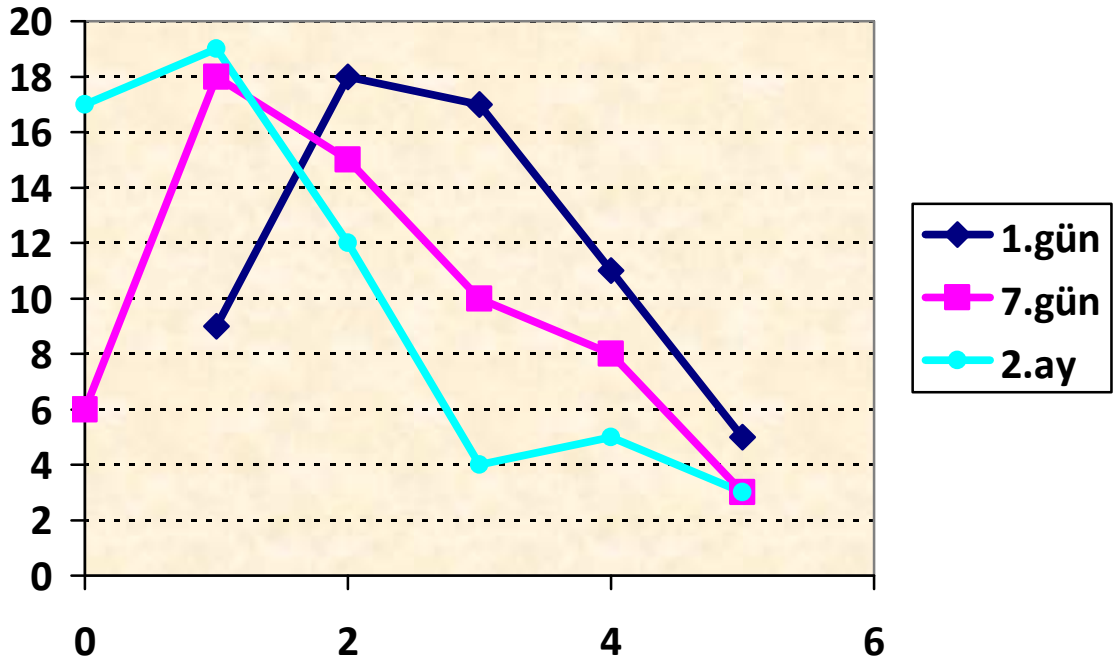
Şekil 8: TOAST kriterlerine göre hasta grubu dağılımı

Hastaların klinik izlemi modifiye Rankin Skoru (mRS) ile 1. gün, 7.gün ve 2.ay olmak üzere 3 kez değerlendirildi.

1. gün mRS skoru; hastaların 9(%15)'unda 1, 18(%30)'inde 2, 17 (%28,3)'sinde 3, 11 (%18,3)'inde 4, 5 (%8,3)'inde 5 olarak değerlendirildi.

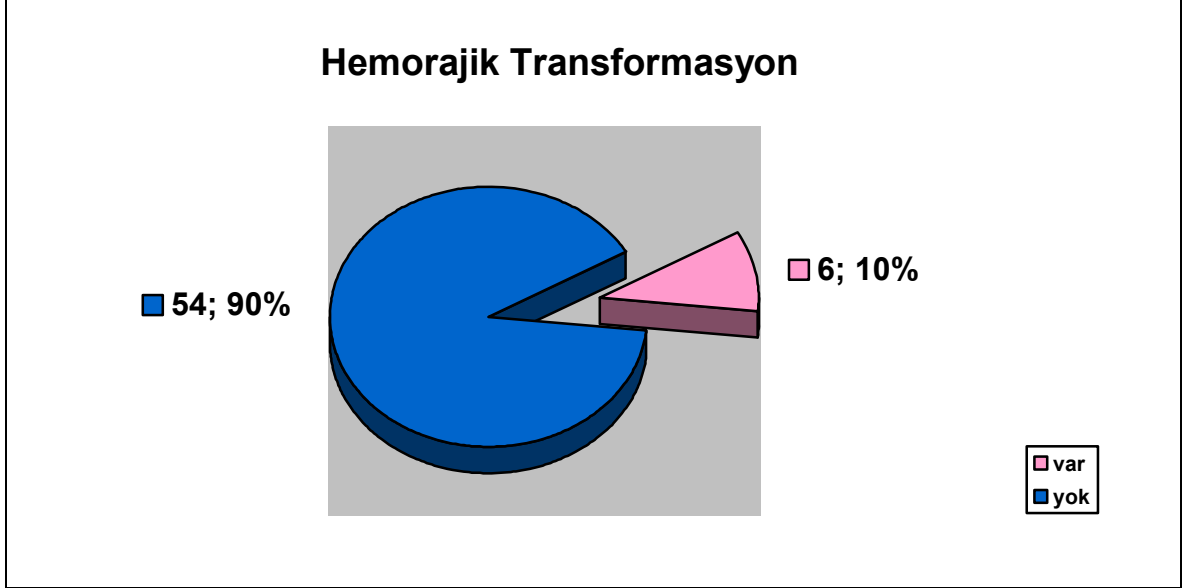
7. gün mRS skoru; hastaların 6 (%10)'sında 0, 18 (%30)'inde 1, 15 (%25)'inde 2, 10(%16,7)'unda 3, 8(%13,3)'inde 4, 3(%5)'ünde 5 olarak değerlendirildi.

2.ay mRS skoru; hastaların 17(%28,3)'sinde 0, 19(%31,7)'unda 1, 12(%20)'sinde 2, 4(%6,7)'ünde 3, 5 (%8,3)'inde 4, 3 (%5)'ünde 5 olarak değerlendirildi (şekil 9).

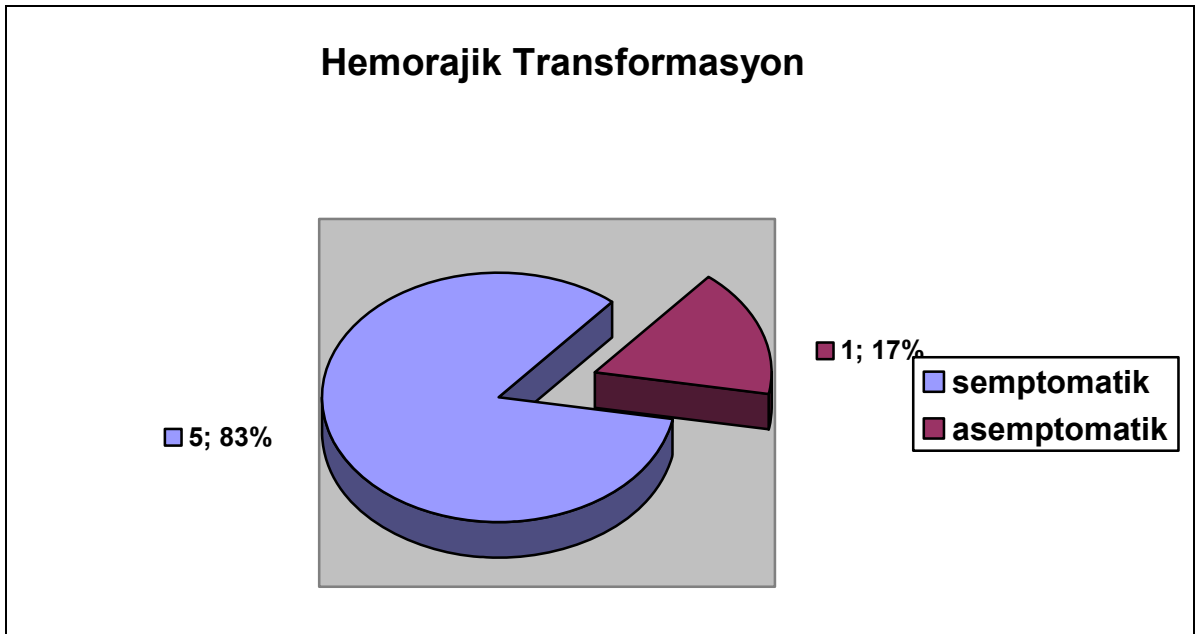


Şekil 9: mRS 'nun 1.gün, 7.gün ve 2. ayda hasta grubundaki dağılımı

Hasta grubunda iskemik inmenin 4.-7. günleri arasında çekilen kontrol BT’de hemorajik transformasyon varlığı araştırıldı. 60 hastanın 6(%10)’sında hemorajik transformasyon görüldü (şekil 10). Bunlardan 5’i semptomatik, 1’i asemptomatik idi(şekil 11).



Şekil 10: Hasta grubunda görülen hemorajik transformasyon oranı



Şekil 11: Hasta grubunda görülen hemorajik transformasyonun klinik yansıması

Hasta grubunda akut iskemik inmenin 1. ve 7. gününde serum MMP-9, TIMP-1 düzeyi ve MMP-9/TIMP-1 oranı bakıldı(tablo 5).

Tablo 5: Hasta grubunun 1. gün ve 7. gün MMP-9, TIMP-1 ve MMP-9/TIMP-1 oranı düzeyleri

		Minimum	Maximum	Ortalama	Standart Sapma
1. GÜN	MMP-9	105,25	1125,50	422,34	236,77
	TIMP-1	18,13	250,85	123,74	52,12
	MMP-9/TIMP-1	1,12	10,65	3,87	2,52
7.GÜN	MMP-9	59,00	1218,00	478,04	278,10
	TIMP-1	40,12	496,10	159,90	99,26
	MMP-9/TIMP-1	0,61	12,80	3,79	2,88

Sağlıklı kontrol grubunda MMP-9, TIMP-1 düzeyi ve MMP-9/TIMP-1 oranı bakıldı(tablo 6).

Tablo 6: Kontrol grubunun MMP-9, TIMP-1 ve MMP-9/TIMP-1 oranı düzeyleri

	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
MMP-9	6,67	451,00	73,8154	78,33295
TIMP-1	19,28	290,50	97,2054	55,06920
MMP-9/TIMP-1	0,11	5,94	0,9239	0,92214

Hasta grubunun 1. gün parametrelerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

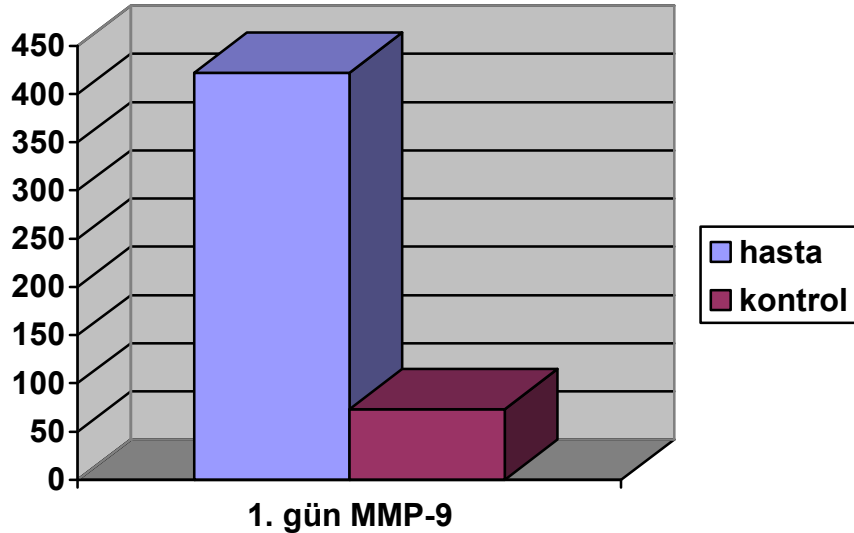
Hasta ve kontrol grubunun 1. gün MMP-9, TIMP-1 düzeyleri ve MMP-9/TIMP-1 oranlarının karşılaştırılması tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7: Hastaların 1. gün parametrelerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

		HASTA Ort±SS	KONTROL Ort±SS	P
1. GÜN	MMP-9	422,34±236,77	73,81±78,33	0,001
	TIMP-1	123.74±52.12	97.20±55.06	0,008
	MMP-9 / TIMP-1	3.87±2.52	0.92±0.92	0,001

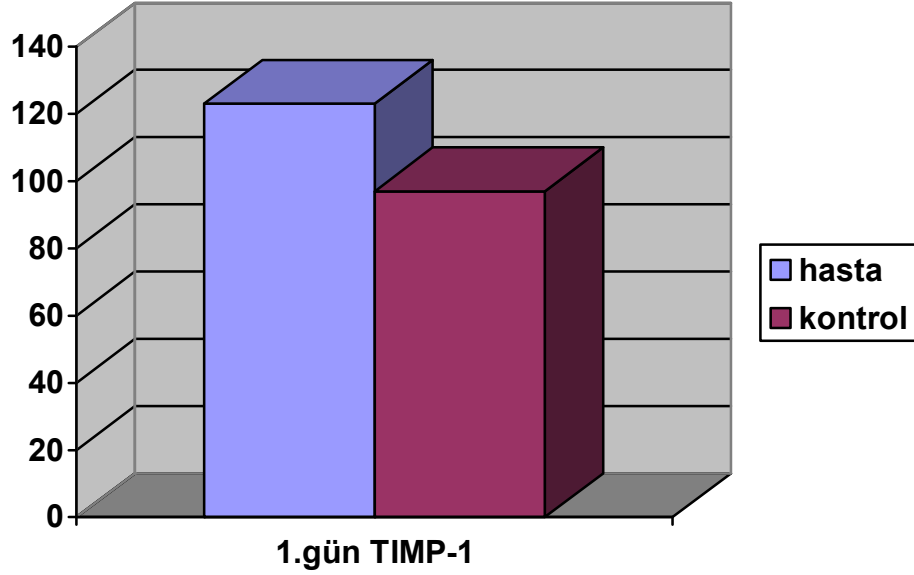
Student t test kullanıldı $p < 0,01$

Hasta grubunun 1. gün MMP-9 düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı oranda yüksek bulundu($p < 0,01$)(şekil 12).



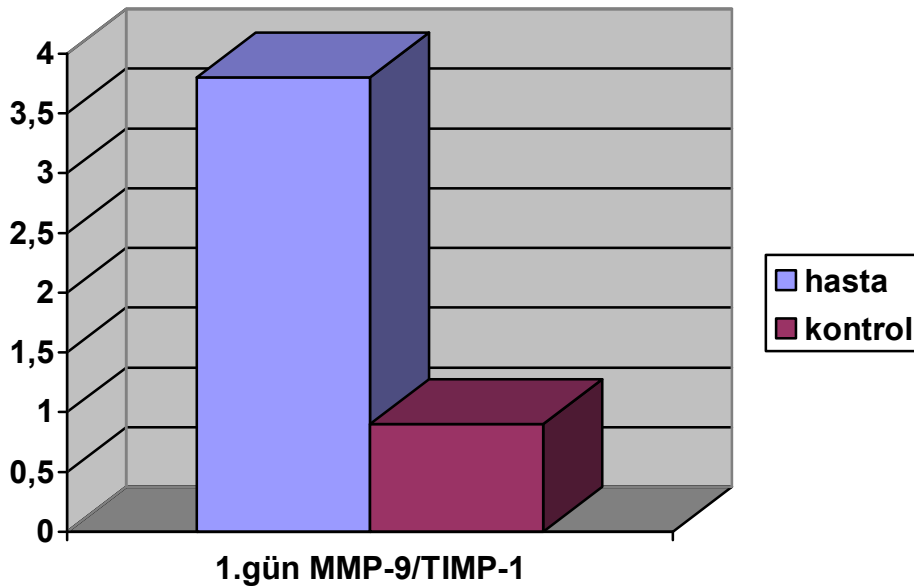
Şekil 12: Hasta grubunun 1. gün MMP-9 değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

Hasta grubunun 1.gün TIMP-1 düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; anlamlı oranda yüksek bulundu ($p<0,01$)(şekil 13).



Şekil 13: Hasta grubunun 1. gün TIMP-1 değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

Hasta grubunun 1.gün MMP-9/TIMP-1 oranı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; anlamlı oranda yüksek bulundu ($p<0,01$)(şekil 14).



Şekil 14: Hasta grubunun 1. gün MMP-9/TIMP-1 oranının kontrol grubu ile karşılaştırılması

Hasta grubunun 7. gün parametrelerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

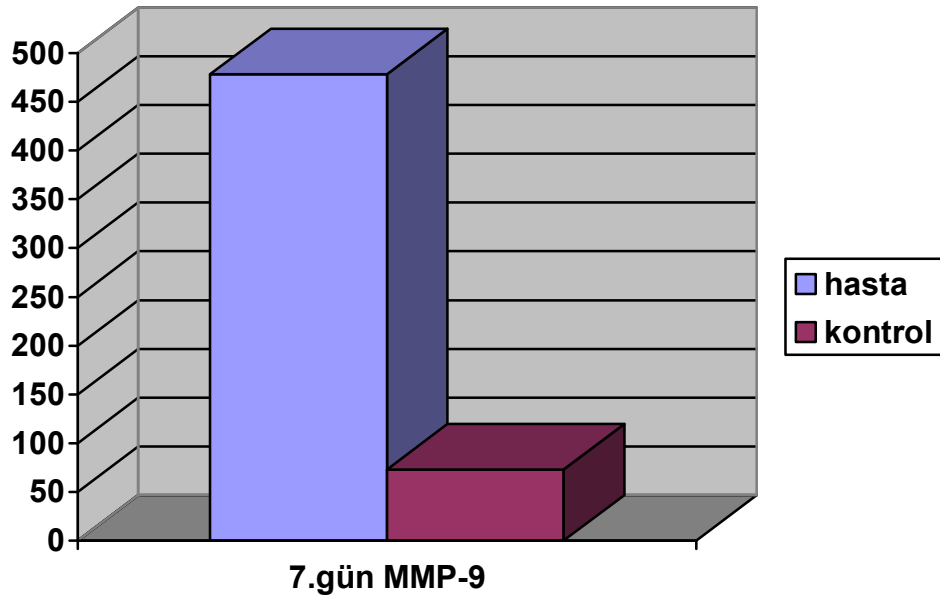
Hasta ve kontrol grubunun 7. gün MMP-9, TIMP-1 düzeyleri ve MMP-9/TIMP-1 oranlarının karşılaştırılması tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8: Hastaların 7. gün parametrelerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması

		HASTA	KONTROL	P
		Ort±SS	Ort±SS	
7.GÜN	MMP-9	478,04±278,10	73,81±78,33	0,001
	TIMP-1	159,90±99,26	97.20±55.06	0,003
	MMP-9 / TIMP-1	3,79±2,88	0.92±0.92	0,001

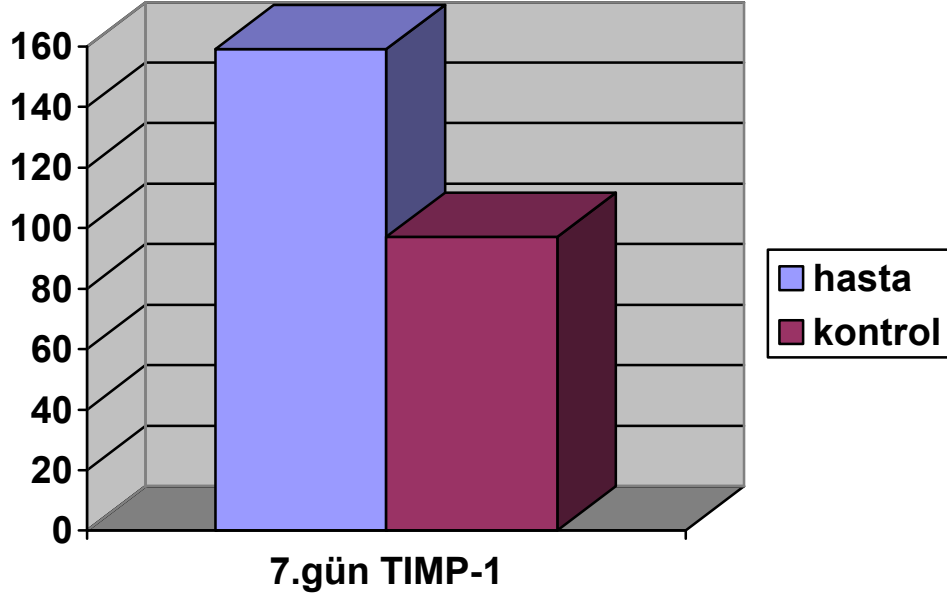
Student t test kullanıldı $p<0.01$

Hasta grubunun 7. gün MMP-9 düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı oranda yüksek bulundu($p<0,01$)(şekil 15).



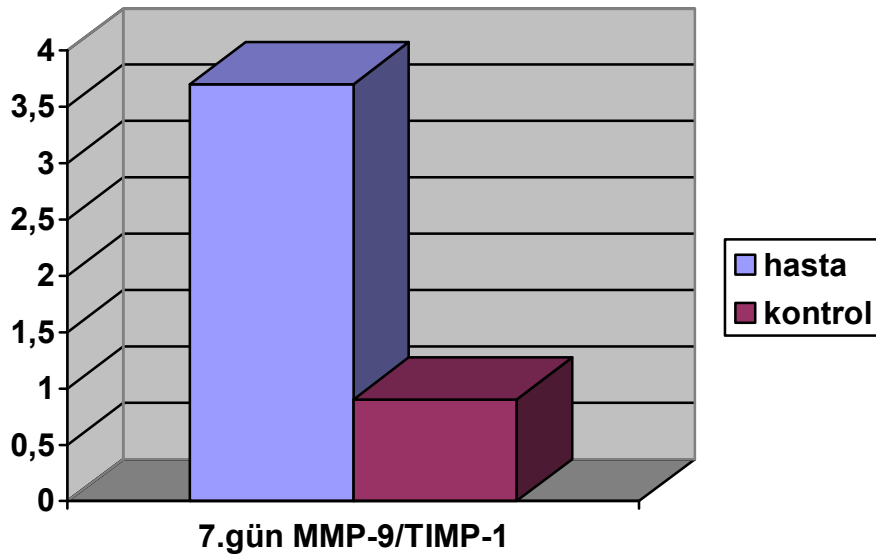
Şekil 15: Hasta grubunun 7. gün MMP-9 değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

Hasta grubunun 7. gün TIMP-1 düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı oranda yüksek bulundu($p<0,01$)(şekil 16).



Şekil 16: Hasta grubunun 7. gün TIMP-1 değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

Hasta grubunun 7. gün MMP-9/TIMP-1 oranı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı yüksek bulundu ($p<0,01$)(şekil 17).



Şekil 17: Hasta grubunun 1. gün MMP-9/TIMP-1 oranının kontrol grubu ile karşılaştırılması

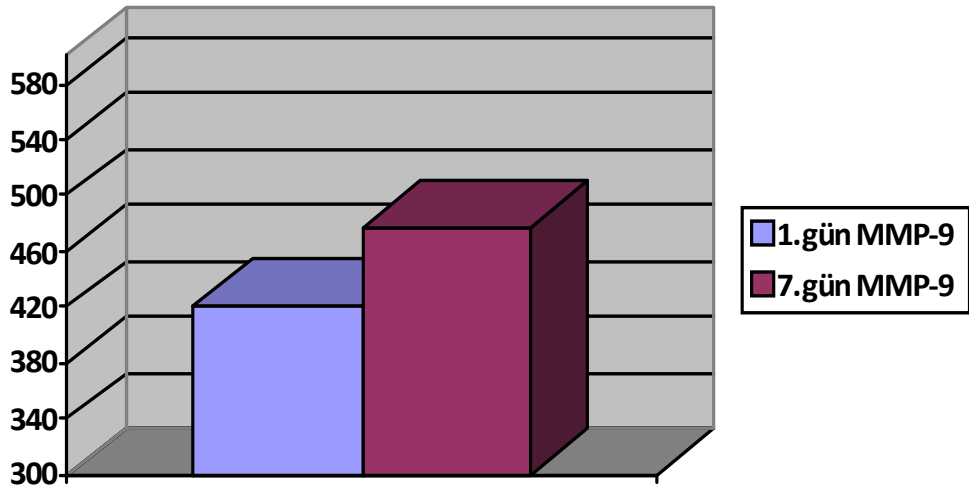
Hasta Grubu İçinde 1. gün ve 7. gün Parametrelerinin Karşılaştırılması.

Tablo 9: Hasta grubunda 1. gün parametreleri ile 7. gün parametrelerinin karşılaştırılması

	1.GÜN Ort±SS	7.GÜN Ort±SS	P
MMP-9	422,34±236,77	478,04±278,10	0,08
TIMP-1	123.74±52.12	159,90±99,26	0,01
MMP-9 / TIMP-1	3.87±2.52	3,79±2,88	0,84

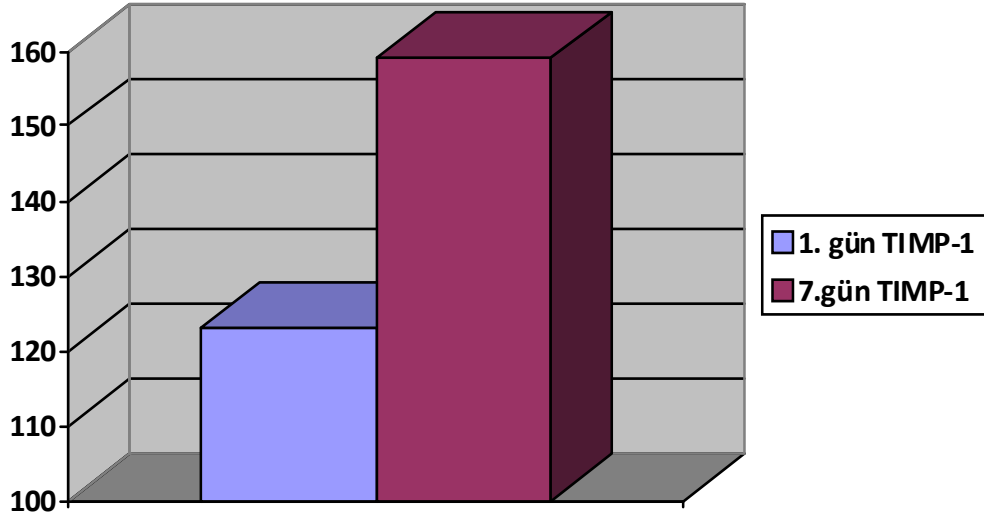
Paired Samples t test kullanıldı

Hasta grubunda 1. gün ve 7. gün MMP-9 düzeyleri karşılaştırıldığında; 7. gün MMP-9 düzeyi daha yüksek bulunmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi($p=0,08$)(şekil 18).



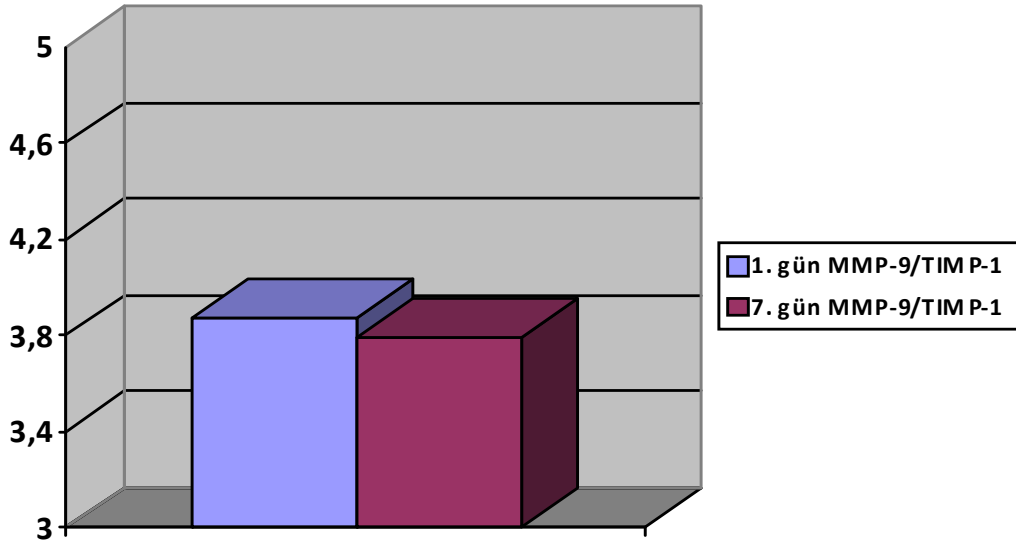
Şekil 18: 1. gün ve 7. gün MMP-9 düzeyleri dağılımı

Hasta grubunda 1. gün ve 7. gün TIMP-1 düzeyleri karşılaştırıldığında; 7. gün TIMP-1 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu ($p < 0,01$)(şekil 19).



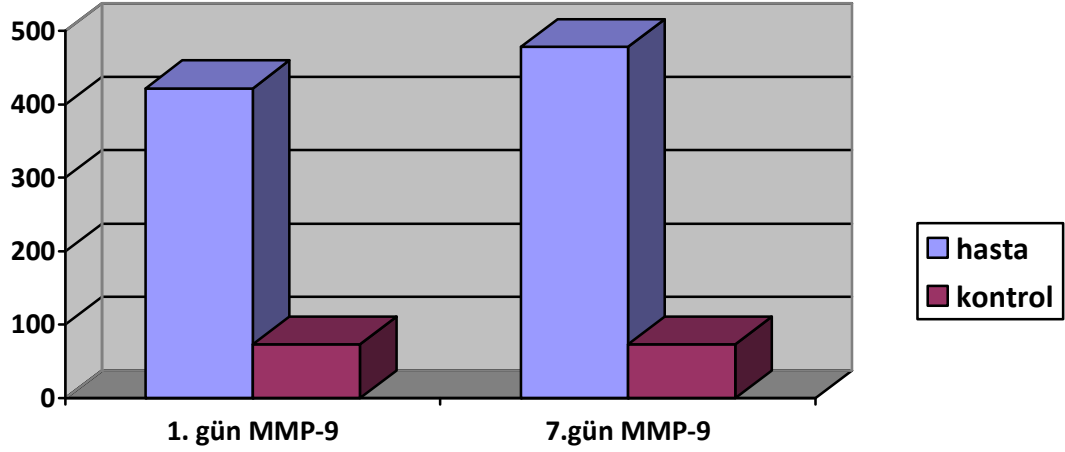
Şekil 19: 1. gün ve 7. gün TIMP-1 düzeyleri dağılımı

Hasta grubunun 1. gün ve 7.gün MMP-9/TIMP-1 oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı($p > 0,05$)(şekil 20).

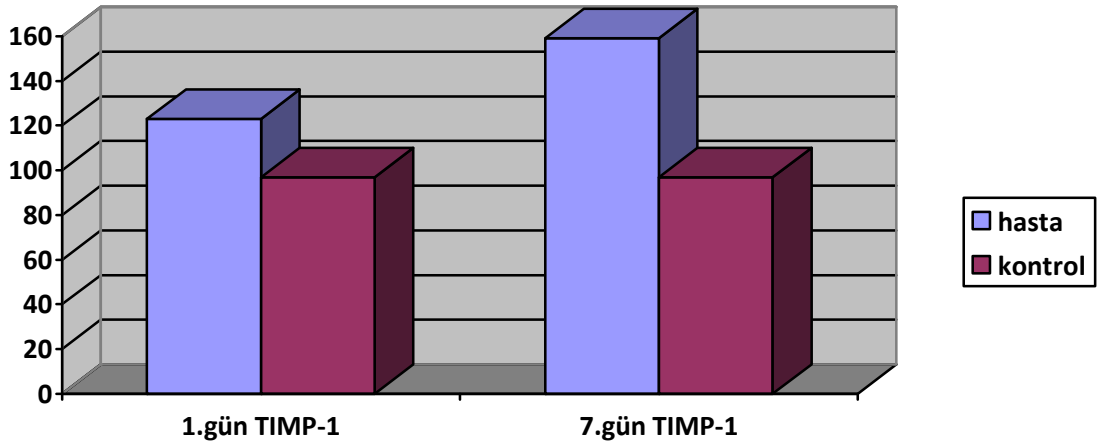


Şekil 20: 1. gün ve 7. gün MMP-9/TIMP-1 oranı dağılımı

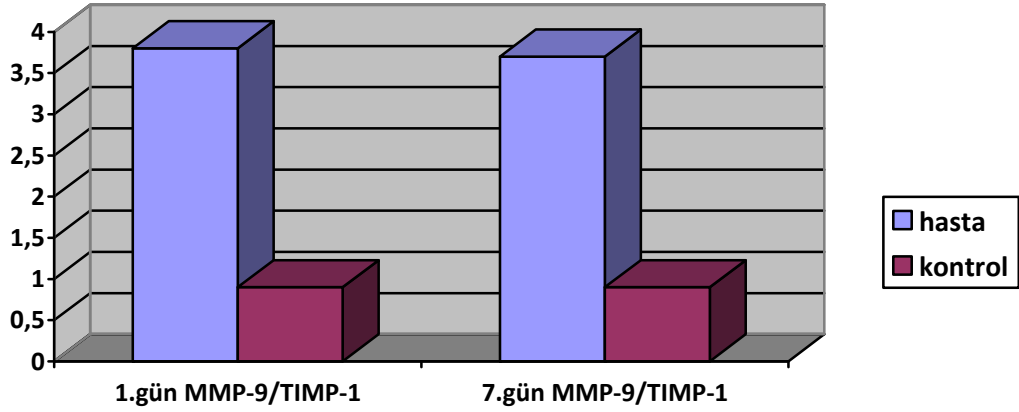
Hasta grubunun 1. gün ve 7. gün MMP-9, TIMP-1 düzeyleri ve MMP-9/TIMP-1 oranlarının kontrol grubu ile karşılaştırılması aşağıda toplu olarak tekrar gösterilmiştir. (şekil 21,22,23)



Şekil 21: Gruplara göre 1.gün ve 7.gün MMP 9 dağılımı



Şekil 22: Gruplara göre 1.gün ve 7.gün TIMP-1 karşılaştırılması



Şekil 23: Gruplara göre 1.gün ve 7.gün MMP-9/TIMP-1 oranı karşılaştırılması

Hasta grubunda 1. gün ve 7. gün MMP-9, TIMP-1, MMP-9/TIMP-1 oranı ile risk faktörleri (HT, DM, hiperkolesterolemi, koroner arter hastalığı, atrial fibrilasyon, sigara, alkol) arasındaki ilişki tek tek değerlendirildi.

1.gün ve 7.gün MMP-9, TIMP-1 düzeyleri ve MMP-9/TIMP-1 oranı ile hipertansiyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 10).

Tablo 10: Hipertansiyon ile 1. ve 7. gün MMP-9, TIMP-1 düzeyleri ve MMP-9/TIMP-1 oranı arasındaki ilişki

HİPERTANSİYON		ORT±SS	P
1 gün	MMP-9	427,24±237,18	0,63
	TIMP-1	126,92±48,23	0,21
	MMP-9 / TIMP-1	3,82±2,62	0,47
7.gün	MMP-9	503,50±293,05	0,25
	TIMP-1	166,50±106,36	0,43
	MMP-9 / TIMP-1	3,91±3,05	0,62

Mann-Whitney U testi kullanıldı.

1.gün ve 7.gün MMP-9, TIMP-1 düzeyleri ve MMP-9/TIMP-1 oranı ile diabetes mellitus arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 11).

Tablo 11: Diabetes mellitus ile 1. ve 7. gün MMP-9, TIMP-1 düzeyleri ve MMP-9/TIMP-1 oranı arasındaki ilişki

DM		ORT±SS	P
1 gün	MMP-9	373,19±177,19	0,34
	TIMP-1	122,75±44,71	0,88
	MMP-9 / TIMP-1	3,29±1,84	0,41
7.gün	MMP-9	456,61±233,67	0,88
	TIMP-1	174,67±109,11	0,43
	MMP-9 / TIMP-1	3,32±2,55	0,35

1. gün ve 7. gün MMP-9, TIMP-1 düzeyleri ve MMP-9/TIMP-1 oranı ile hiperkolesterolemi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 12).

Tablo 12: Hiperkolesterolemi ile 1. ve 7. gün MMP-9, TIMP-1 düzeyleri ve MMP-9/TIMP-1 oranı arasındaki ilişki

HİPERKOLESTEROLEMİ		ORT±SS	P
1 gün	MMP-9	434,40±251,21	0,93
	TIMP-1	125,46±59,79	1,00
	MMP-9 / TIMP-1	3,80±2,22	0,72
7.gün	MMP-9	564,43±262,70	0,10
	TIMP-1	161,30±107,59	0,95
	MMP-9 / TIMP-1	4,57±2,93	0,10

1.gün ve 7.gün MMP-9, TIMP-1 düzeyleri ve MMP-9/TIMP-1 oranı ile atrial fibrilasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 13).

Tablo 13: Atrial fibrilasyon ile 1. ve 7. gün MMP-9, TIMP-1 düzeyleri ve MMP-9/TIMP-1 oranı arasındaki ilişki

AF		ORT±SS	P
1 gün	MMP-9	344,36±284,41	0,21
	TIMP-1	157,12±52,42	0,44
	MMP-9 / TIMP-1	3,36±2,55	0,12
7.gün	MMP-9	387,37±65,54	0,60
	TIMP-1	168,52±125,75	0,91
	MMP-9 / TIMP-1	3,58±2,76	0,97

1.gün ve 7.gün MMP-9, TIMP-1 düzeyleri ve MMP-9/TIMP-1 oranı ile koroner arter hastalığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 14).

Tablo 14: Koroner arter hastalığı ile 1. ve 7. gün MMP-9, TIMP-1 düzeyleri ve MMP-9/TIMP-1 oranı arasındaki ilişki

KORONER ARTER HASTALIĞI		ORT±SS	P
1 gün	MMP-9	386,50±265,21	0,88
	TIMP-1	146,32±48,84	0,93
	MMP-9 / TIMP-1	3,16±2,42	0,82
7.gün	MMP-9	396,47±284,43	0,72
	TIMP-1	187,58±113,97	0,56
	MMP-9 / TIMP-1	3,76±2,68	0,69

1. gün ve 7. gün MMP-9, TIMP-1 düzeyleri ve MMP-9/TIMP-1 oranı ile sigara arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 15).

Tablo 15: Sigara ile 1. ve 7. gün MMP-9, TIMP-1 düzeyleri ve MMP-9/TIMP-1 oranı arasındaki ilişki

SİGARA		ORT±SS	P
1 gün	MMP-9	383,47±245,27	0,73
	TIMP-1	139,42±46,88	0,43
	MMP-9 / TIMP-1	3,46±2,54	0,98
7.gün	MMP-9	414,48±243,76	0,78
	TIMP-1	153,27±112,66	0,74
	MMP-9 / TIMP-1	3,54±2,96	0,47

1.gün ve 7.gün MMP-9, TIMP-1 düzeyleri ve MMP-9/TIMP-1 oranı ile alkol kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 16).

Tablo 16: Alkol ile 1. ve 7. gün MMP-9, TIMP-1 düzeyleri ve MMP-9/TIMP-1 oranı arasındaki ilişki

ALKOL		ORT±SS	P
1 gün	MMP-9	348,87±264,30	0,70
	TIMP-1	157,62±38,83	0,07
	MMP-9 / TIMP-1	3,18±2,65	0,44
7.gün	MMP-9	428,36±258,84	0,21
	TIMP-1	168,76±118,42	0,07
	MMP-9 / TIMP-1	3,56±2,67	0,80

Hasta grubunda erken infarkt bulguları ile 1. gün ve 7. gün MMP-9, TIMP-1 düzeyleri ve MMP-9/TIMP-1 oranı arasındaki ilişki değerlendirildi.

Erken infarkt bulgusu olanların 1. gün MMP-9 düzeyi, olmayanlar ile karşılaştırıldığında, daha yüksek bulunmakla birlikte bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi($p=0,08$).

7.gün MMP-9 düzeyi ile erken infarkt bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

1.gün TIMP-1 düzeyi ile erken infarkt bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Erken infarkt bulgusu olanların 7. gün TIMP-1 düzeyi, olmayanlar ile karşılaştırıldığında, daha yüksek bulunmakla birlikte bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi($p=0,06$).

1.gün ve 7. gün MMP-9/TIMP-1 oranı ile erken infarkt bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (tablo 17).

Tablo 17: Erken infarkt bulguları ile 1. gün ve 7. gün MMP-9, TIMP-1 düzeyleri ve MMP-9/TIMP-1 oranı arasındaki ilişki

ERKEN İNFARKT BULGULARI		VAR (n:6) ORT±SS	YOK (n:54) ORT±SS	P
1.gün	MMP-9	552,95±172,51	407,83±239,70	0,08
	TIMP-1	140,22±42,87	121,91±53,07	0,36
	MMP-9 / TIMP-1	4,37±2,28	2,56±3,87	0,34
7.gün	MMP-9	554,17±218,43	469,58±284,37	0,31
	TIMP-1	223,35±98,48	152,85±97,71	0,06
	MMP-9 / TIMP-1	2,83±1,76	2,97±3,79	0,57

Hasta grubunda hemorajik transformasyon ile 1. ve 7. gün MMP-9, TIMP-1 düzeyleri ve MMP-9/TIMP-1 oranı arasındaki ilişki değerlendirildi.

1. ve 7. gün MMP-9, TIMP-1, MMP-9/TIMP-1 oranı ile hemorajik transformasyon arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (tablo 18).

Tablo 18: Hemorajik transformasyon ile 1. ve 7. gün MMP-9, TIMP-1 ve MMP-9/TIMP-1 ilişkisi

HEMORAJİK TRANSFORMASYON		VAR (n:6) <i>ORT±SS</i>	YOK (n:54) <i>ORT±SS</i>	<i>P</i>
1.gün	MMP-9	394,29±183,69	425,46±243,16	0,84
	TIMP-1	122,82±28,81	123,85±54,27	0,88
	MMP-9 / TIMP-1	4,37±2,28	3,91±2,55	0,65
7.gün	MMP-9	500,21±271,76	475,28±281,19	0,77
	TIMP-1	161,16±66,20	159,76±102,73	0,58
	MMP-9 / TIMP-1	3,27±1,83	3,85±2,98	1,00

Hasta grubunda difüzyon MR'da infarkt volümü ile 1. ve 7. gün MMP-9, TIMP-1 düzeyleri ve MMP-9/TIMP-1 oranı arasındaki ilişki değerlendirildi (tablo 19).

1. gün MMP-9 değeri ile infarkt volümü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

1. gün TIMP-1 değeri ile infarkt volümü arasında istatistiksel olarak zayıf korelasyon saptandı ($R>0,26$; $p<0,03$).

1. gün MMP-9/TIMP-1 oranı ile infarkt volümü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

7. gün MMP-9 düzeyi ile infarkt volümü arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

7.gün TIMP-1 düzeyi ile infarkt volümü arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

7.gün MMP-9/TIMP-1 oranı ile infarkt volümü arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 19: İnfarkt volümü ile 1. ve 7. gün MMP-9, TIMP-1 ve MMP-9/TIMP-1 ilişkisi

İnfarkt Volümü		<i>R</i>	<i>P</i>
1 gün	MMP-9	0,08	0,53
	TIMP-1	0,26	0,03
	MMP-9 / TIMP-1	-0,13	0,29
7.gün	MMP-9	-0,04	0,73
	TIMP-1	0,11	0,40
	MMP-9 / TIMP-1	-0,12	0,33

Hasta grubunda akut iskemik inme etyolojik alt tipleri ile 1. ve 7. gün MMP-9, TIMP-1, MMP-9/TIMP-1 oranı değerlendirildi (tablo 20).

1. ve 7. gün MMP-9, TIMP-1, MMP-9/TIMP-1 oranı ile etyolojik alt tipleri arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 20: Etiyoloji ile 1. ve 7. gün MMP-9, TIMP-1 ve MMP-9/TIMP-1 ilişkisi

Etyoloji (TOAST sınıflaması)		<i>R</i>	<i>P</i>
1 gün	MMP-9	0,05	0,68
	TIMP-1	0,13	0,31
	MMP-9 / TIMP-1	-0,01	0,89
7.gün	MMP-9	-0,02	0,87
	TIMP-1	0,15	0,25
	MMP-9 / TIMP-1	-0,16	0,21

Hasta grubunda akut iskemik inme klinik alt tipleri ile 1. ve 7. gün MMP-9, TIMP-1, MMP-9/TIMP-1 oranı değerlendirildi (tablo 21).

1. ve 7. gün MMP-9, TIMP-1, MMP-9/TIMP-1 oranı ile klinik alt tipleri arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 21: OCSP sınıflamasına göre inme klinik alt tipleri ile 1. ve 7. gün MMP-9, TIMP-1 ve MMP-9/TIMP-1 ilişkisi

İnme Klinik Alt Tipleri (OCSP sınıflaması)		<i>R</i>	<i>P</i>
1 gün	MMP-9	0,03	0,80
	TIMP-1	-0,07	0,56
	MMP-9 / TIMP-1	0,03	0,76
7.gün	MMP-9	0,07	0,57
	TIMP-1	-0,08	0,49
	MMP-9 / TIMP-1	0,15	0,23

Hasta grubunda 1.gün, 7.gün ve 2. ay modifiye Rankin Skoru ile 1. ve 7. gün MMP-9, TIMP-1 ve MMP-9/TIMP-1 oranı değerlendirildi (Tablo 22).

Tablo 22: modifiye Rankin Skoru ile 1. ve 7. gün MMP-9, TIMP-1 ve MMP-9/TIMP-1 oranı arasındaki ilişki

modifiye Rankin Skoru		1. gün		7. gün		2.ay	
		R	p	R	p	R	p
1. GÜN	MMP-9	0,18	0,15	0,22	0,08	0,26	0,04
	TIMP-1	0,22	0,08	0,21	0,10	0,28	0,02
	MMP-9 / TIMP-1	0,03	0,77	0,04	0,71	0,01	0,94
7. GÜN	MMP-9	0,04	0,71	0,11	0,39	0,19	0,13
	TIMP-1	0,09	0,48	0,08	0,50	0,16	0,20
	MMP-9 / TIMP-1	-0,08	0,52	-0,04	0,74	-0,06	0,61

r:Spearman's rho korelasyon katsayısı

1.gün mRS skoru ile 1. gün MMP-9, TIMP-1, MMP-9/TIMP-1 oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($r<0.3$; $p>0.05$).

1.gün mRS skoru ile 7. gün MMP-9, TIMP-1, MMP-9/TIMP-1 oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($r<0.3$; $p>0.05$).

7.gün mRS skoru ile 1. gün MMP-9, TIMP-1, MMP-9/TIMP-1 oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($r<0.3$; $p>0.05$).

7.gün mRS skoru ile 7. gün MMP-9, TIMP-1, MMP-9/TIMP-1 oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($r<0.3$; $p>0.05$).

2.ay mRS skoru ile 1. gün MMP-9 değeri arasında zayıf korelasyon saptandı ($r=0,26$; $p<0,04$). 1. gün MMP-9 düzeyi yüksek olan hastaların 2. ay mRS skorları da yüksek idi.

2. ay mRS skoru ile 1. gün TIMP-1 değeri arasında zayıf korelasyon saptandı ($r=0,28$; $p<0,02$). 1. gün TIMP-1 düzeyi yüksek olan hastaların 2. ay mRS skorları da yüksek idi.

2.ay mRS skoru ile 1. gün MMP-9/TIMP-1 oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($r<0.3$; $p>0.05$).

4. TARTIŞMA

Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'ne göre inme; vasküler neden dışında, görünürde bir neden olmadan aniden yerleşip fokal (veya global) serebral disfonksiyona yol açan, 24 saat ya da daha uzun süren veya ölümlü sonuçlanan klinik bir durumdur. İnme, tüm dünyada hem ölüm nedenleri arasında üçüncü sırada yer alması, hem de yaşayan hastalarda uzun vadede ciddi dizabilite nedeni olması yönüyle önemli bir sağlık problemidir.

Serebrovasküler olay etyopatogenezinde değiştirilebilir ve değiştirilemez olmak üzere birbirinden bağımsız birçok risk faktörü rol oynar. Yaş, cinsiyet, genetik ve ırk değiştirilemeyen, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, sedanter yaşam, sigara ve alkol kullanımı, kalp hastalıkları, diyabetes mellitus ve obezite ise değiştirilebilir risk faktörleridir(106).Yukarıda sıralanan klasik risk faktörleri dışında iskemik inmeye ikincil ortaya çıkan doku hasarının şiddet ve prognozunu belirleyen pek çok prognostik faktör vardır. Bunlardan biri de matriks metalloproteinazlardır(107).

MMP'lerin; subendotelyal bazal membran komponentlerinin yıkımına sebep olarak lökositlerin KBB'ini geçişini kolaylaştırdığı, böylece nöroenflamasyona neden olduğu gösterilmiştir(108).

MMP'ler (özellikle MMP-2 ve MMP-9); kan-beyin bariyerinin bazal membran komponentleri olan kollajen tip 4, fibronektin, laminin ve heparan sülfatın yıkımından sorumlu tutulmaktadır. Bu enzim grubunun KBB permeabilitesini etkileyerek iskemi sonrası oluşan nörovasküler hasara katkıda bulunduğunu gösteren çalışmalar 1990'lı yıllarda başlamıştır.

Rosenberg ve ark(101) 1992 yılında farelere intraserebral purifiye MMP-2 enjekte etmişler; 2.saatte bazal laminayı oluşturan endotel hücrelerinde harabiyet saptamışlar, 4.saatte hemorajiyle birlikte perivasküler hücre infiltrasyonu ve 24. saatte nekroza giden enfarkt gözlemişlerdir.

Yine Rosenberg ve ark (93), fokal serebral iskemi oluşturulan sıçan modellerinde MMP inhibitörleri ve MMP nötralizan antikoları ile tedavi sonrası vazojenik ödem formasyonunda ve infarkt boyutunda azalma olduğunu göstermişlerdir.

Antony ve ark.nın(109) yaptığı otopsi çalışmasında, postmortem multipl skleroz ve inme vakaları alınarak sağlam beyin dokusuyla karşılaştırılmıştır. Hem MS hem inme vakalarında MMP-9 ekspresyonunun perivasküler alanda lokalize olması, gri ve beyaz cevherde görülmemesi ve sağlam beyin dokusunda MMP düzeyinin normal sınırlarda olması, durumun bir inflamasyon sürecinin devamı olduğunu düşündürmüştür ve bu çalışma MMP'lerin kan beyin bariyerinin yıkılması ve doku harabiyetinden sorumlu tutulmasını destekler özellikle olmuştur.

Romanic ve ark.nın(98) 1998 yılında MMP-9'un infarkt volümü ile ilişkisini araştırdıkları çalışmada kalıcı MCA okluzyonu oluşturulan farelerde 12 saat sonra belirgin MMP-9 artışı saptanmış, 24. saatte maksimum düzeyine ulaşmış, 5 gün kadar bu düzeyde devam etmiş ve 15. günde bazal düzeye inmiştir. MMP-9'un morfolojik olarak ilk 24 saat içinde infarkt alanının çevresindeki nötrofillerin ve endotel hücrelerinin içinde, 5. günden sonra ise infarkt alanındaki makrofajların içinde yoğun olduğu görülmüştür. TIMP-1 düzeyinde iskemik alan ile sağlam beyin dokusu arasında fark saptanmamış olup, iskemik alanda 24. saat ile 5. gün arası karşılaştırmada da fark görülmemiştir. MMP-9 nötralizan monoklonal antikor kullanılarak infarkt volümü incelendiğinde, MMP-9 antikor uygulanan farelerde, uygulanmayanlara oranla infarkt volümünde %30 oranında azalma saptanmıştır. Bu sonuçlar MMP-9 artışının infarkt alanının genişlemesinde etkili olduğunu ve iskemi sonrası MMP-9 inhibitörü olan TIMP-1'in yeterli koruyuculuk sağlamadığını göstermiştir.

Gasche ve ark. ları(100) kalıcı MCA okluzyonu oluşturdukları farelerle yaptıkları çalışmada, iskemi öncesinde ve sonrasında pro-MMP-9, MMP-9, pro-MMP-2 , MMP-2 ve TIMP-1 düzeylerini incelemişler, iskemiden 2 saat sonra iskemik bölgede pro-MMP-9 düzeyinin yükseldiğini, aktive MMP-9'un ise 4 saat sonra gözlenmeye başladığını görmüşlerdir. Aktive MMP-9 belirmesiyle eş zamanlı olarak Evans mavisini ekstravazasyon metodu ile kan- beyin bariyeri permeabilitesinde belirgin bir artış gösterilmiştir. Pro-MMP-2 'nin 24. saatte anlamlı oranda arttığı saptanmış, MMP-2 ve TIMP-1 düzeyinde hiçbir dönemde artış görülmemiştir. Aktive MMP-9'un iskeminin 4. saatinde kan-beyin bariyeri

permeabilitesindeki artışla korelasyon göstermesi inmenin erken dönemlerinde gelişen vazojenik ödemde MMP-9'un aktif rol oynadığını düşündürmüştür.

MMP-9' un iskemik lezyon oluşumunu kolaylaştırdığı hipotezini destekleyen ana kanıt, Asahi ve ark. nın yaptığı genetik içerikli hayvan deneyleri olmuştur(99,110)

Asahi ve ark.larının(99) MMP-9 geni haraplanmış fareler (mutant) ile vahşi tip farelerde kalıcı MCA okluzyonu oluşturarak yaptıkları çalışmada, iskemik olay sonrasında MMP-9 düzeyinin vahşi tip farelerde hızla yükseldiğini, mutant farelerde ise MMP-9 düzeyinde artış olmadığını ve ayrıca iskemik lezyon volümlerinin düşük olduğunu göstermişlerdir. Her iki tip fareye geniş spektrumlu sentetik MMP inhibitörü olan BB-94 (batimastat) uygulandığında mutant farelerde değişiklik olmadığı, vahşi tip farelerde infarkt volümünün azaldığı görülmüştür.

Bir diğer çalışma yine aynı araştırmacılar tarafından MMP-9 geni haraplanmış fareler ile vahşi tip fareler arasında geçici fokal iskemi oluşturularak yapılmış, MMP-9 düzeyi ve kan – beyin bariyeri arasındaki ilişki incelenmiştir. İskemi sonrası vahşi tip farelerde MMP-9 düzeyinde artış saptandığı ve bu artışın esas olarak vasküler endotelde olduğu görülmüştür. Ayrıca 24. saat lezyon volümleri incelendiğinde MMP-9 geni haraplanmış farelerde vahşi tip ile kıyaslandığında iskemik lezyonun büyümesinin göreceli olarak korunduğu gösterilmiştir(110).

Hamann ve ark .nın(111) yaptığı deneysel çalışmada, MCA okluzyonu oluşturulan hayvanlarda iskemi sonrası bazal laminada yer alan laminin-1, laminin-5, fibronektin ve kollajen -4 antijenlerinin kaybı gösterilmiştir.

Yapılan bir kısım çalışma reperfüzyon hasarı ile MMP-9 arasındaki ilişkiyi aydınlatmaya yönelik olmuştur(93). İskemik dokuda trombolitik ajan ile reperfüzyon, infarkt oluşumundan sonra kısa süre içinde yapılırsa iskemik hasar azalır. Gecikmiş tedavi hemorajik transformasyon ve serebral ödem riskini artırır. Reperfüzyon hasarı ile ilişkili birçok mekanizma öne sürülmüştür. Hasarlı bölgenin oksijenize kan ile reperfüzyonu serbest radikallerin üretimine, nötrofil ve makrofajların hasarlı bölgeye göçüne ve proteazların salınımına neden olur. Serbest radikaller ,sitokinler ve proteazlar kapiller duvara hücum ederler.

MMP'ler (MMP-2 ve MMP-9); tip 4 kollajen, fibronektin, laminin ve heparan sülfat içeren kapiller çevresindeki bazal laminayı hedef alır.

Rosenberg ve ark.ları(93), MCA okluzyonu sonrası reperfüzyon oluşturulan farelerde 3 saat ile 14 gün arasında farklı dönemlerde kan-beyin bariyeri geçirgenliğini, eş zamanlı MMP-2, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2 düzeyini ölçmüşler, sentetik MMP inhibitörünün kan- beyin bariyeri permeabilitesi ve serebral ödem üzerine etkisini araştırmışlardır. Kan-beyin bariyerindeki inisial permeabilite artışının 3. saatte olduğu, MMP-2 ve TIMP-2 düzeyi ile korele olduğu ve sentetik MMP inhibitörü ile bloke olduğu görülmüştür. Gecikmiş permeabilite artışı ise MMP-9, TIMP-1 düzeyi ile korele bulunmuş ,ancak sentetik MMP inhibitörüne yanıt alınamamıştır. Bu durum kan beyin bariyerindeki bifazik permeabilite artışından farklı mekanizmaların sorumlu olduğunu düşündürmüştür.

Heo ve ark.ları(112), maymunlarda MCA okluzyonu ve reperfüzyonu oluşturarak iskemik ve iskemik olmayan beyin dokusunda MMP-2 ve MMP-9 düzeylerini incelemişler; MMP-2'nin iskeminin 1. saatinde anlamlı oranda arttığını , MMP-9'un ise sadece hemorajik transformasyon gelişen beyin dokusunda arttığını göstermişlerdir. Sonuçta MMP-2 nöronal hasarlanmadan, MMP-9 ise hemorajik transformasyondan sorumlu tutulmuştur.

Trombolitik tedavi, semptom başlangıcından sonraki 3 saat içinde uygulandığında iskemik inmede etkin tedavi yöntemidir. Diğer taraftan ise trombolitik tedavinin hemorajik transformasyon riskini arttırdığı da bilinmektedir. Doku plazminojen aktivatörü(t-PA) ve ürokinaz plazminojen aktivatörü(u-PA) plazminojeni plazmine çeviren serin proteazlardır. Doku plazminojen aktivatörü ve MMP'ler arasındaki ilişkiyi inceleyen pek çok çalışmada plazminojen-plazmin sisteminin MMP'lerin aktivasyonunda etkili olduğu gösterilmiştir(85,86,104).

Lapchak ve ark.ları(113), akut iskemik inme sonrası trombolitik tedavi uygulanan farelerde eş zamanlı MMP-9 inhibitörü (BB-94) verilmesinin hemoraji insidansını azalttığını göstermişlerdir.

Sumii ve Lo(114) embolik fokal serebral iskemi oluşturdıkları fareleri 3 gruba ayırmışlardır; birinci grup tedavisiz bırakılmış, 2. gruba t-PA ile trombolitik tedavi yapılmış, 3. gruba ise t-PA ile birlikte sentetik MMP inhibitörü olan BB-94 uygulanmıştır. Doku plazminojen aktivatörü uygulanan farelerde MMP-9 düzeylerinde tedavisiz izlenenler ile karşılaştırıldığında anlamlı artış saptamışlardır. Ayrıca sadece t-PA uygulanan farelerle, t-PA ile birlikte MMP inhibitörü uygulanan fareler karşılaştırıldığında; MMP inhibitörü uygulanan farelerde hemorajik transformasyon oranında belirgin azalma saptanmıştır. Üç grup farede de MMP-9 ile infarkt volümü arasında ilişki saptanmamıştır. Bu çalışma ile t-PA tedavisinin MMP-9 düzeyini artırdığını, t-PA 'nın tetiklediği hemorajik transformasyonda MMP-9'un rolü olduğu gösterilmiş , t-PA'nın MMP-9 inhibitörleri ile kombine kullanımının trombolitik tedavi sonrası istenmeyen komplikasyonları önleme açısından uygulanabilir olduğu öne sürülmüştür.

Benzer çalışma Pfefferkorn ve ark(105) tarafından yapılmıştır. Intraluminal MCA oklüzyonu oluşturdıkları farelere r-tPA tedavisi uygulamışlar, gecikmiş reperfüzyonun mortaliteyi arttırdığını görmüşlerdir ve bu durumu kan – beyin bariyerinin erken açılmasıyla ilişkilendirmişlerdir. rtPA öncesi MMP inhibitörü olan BB-94 uygulanan farelerde mortalite oranı anlamlı olarak azalmıştır. Bu bulgular tPA öncesi MMP inhibitörü kullanılmasının tromboliz ile ilişkili istenmeyen komplikasyonları önleyebileceğini düşündürmüştür.

Zhao ve ark. ları(19), endojen t-PA 'nın antikoagülan tedavi sonrası hemorajik komplikasyonla ilişkisini araştırmışlardır; bu çalışma için vahşi tip fareler ve tPA geni haraplanmış fareler kullanılmıştır. MCA oklüzyonunun 3. saatinde heparin uygulaması sonrasında vahşi tip farelerde serebral hemoraji ve MMP-9 düzeyinde artış görülmüş, tPA geni haraplanmış farelerde hemoraji saptanmamış ve MMP-9 düzeyi normal sınırlarda bulunmuştur. Bu durum hemorajik transformasyon oluşumunda ve MMP-9 düzeyinin artışında endojen tPA'nın rolünü göstermiştir. Serebral iskeminin tek başına endojen tPA düzeyini arttırmadığı daha önceki çalışmalardan bilinmekte olduğundan endojen tPA aktivasyonu heparin etkisine bağlanmıştır. Heparinle uyarılan endojen tPA ,MMP-9 artışından sorumlu tutulmuştur.

Tsuji ve ark.larının(20) t-PA'nın MMP-9 düzeyine etkisini araştırdıkları çalışmalarında, spontan hipertansif farelerde fokal serebral iskemi oluşturularak 3. saatinde (t-PA uygulanması öncesinde) ve 24. saatinde MMP-9 düzeyleri ölçülmüş, t-PA sonrası MMP-9 düzeylerinde yaklaşık iki kat artış görülmüştür. Ayrıca bir kısım fareye t-PA ile birlikte plazmin inhibitörü olan traneksamik asit verilmiş ve MMP-9'daki artışta değişiklik olmadığı gösterilmiştir. Bu alışma t-PA 'nın MMP-9 düzeylerini arttırdığını destekler nitelikte olmuş ayrıca bu durumun plazminden bağımsız bir durum olduğunu da göstermiştir. Ayrıca vahşi tip fareler ile t-PA geni haraplanmış farelerde iskeminin 2. saatinde t-PA ncesinde MMP-9 düzeyleri ve infarkt volümleri incelenmiş, t-PA geni haraplanmış farelerin MMP-9 düzeyleri ve infarkt volümleri vahşi tipe oranla belirgin oranda düşük bulunmuştur. Eksojen t-PA ile tedavi sonrası ise infarkt volümlerinde fark saptanmamış, ancak MMP-9 düzeylerinde vahşi tipe yaklaşan düzeyler saptanmıştır. Bu alışma endojen ve eksojen t-PA'nın MMP-9 düzeylerini arttırdığını göstermektedir.

Sonuç olarak MMP-9 bazal seviyesi t-PA tedavisi sonrasında oluşabilecek hemorajik transformasyon açısından bir öngörü sağlar.Yukarıdaki bulgular endojen t-PA veya r-tPA tedavisinin MMP-9 ekspresyonunu artırarak serebral iskemiden sonraki hemorajik transformasyonda önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir.Gelecekte MMP inhibitörlerinin trombolitik tedavi ile kombine kullanılması, hemorajik transformasyon oluşumunu engelleyebilecek bir tedavi yöntemi gibi görülmektedir.

Akut iskemik inme sonrası nöroinflamasyon sürecinde hızla artan MMP-9'un kaynağına yönelik bir çok çalışma yapılmış, ancak görüş birliği sağlanamamıştır(96,97,115,116,117,118).

Nötrofillerin parankime invazyonu öncesi damar endoteline adhezyonunun ICAM-1 ile sağlandığı bilinmektedir. Justicia ve ark. ları(116) beynin iskemik hasarlanmasında nötrofillerin MMP-9 artışındaki rolünü araştırdıkları çalışmalarında ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) antikoru kullanılarak nötrofil adhezyonu engellenmiş ve medikal ntropeni oluşturulmuş 2 grup fare kullanmışlardır. Böylece hasarlı dokuya nötrofil infiltrasyonu engellenmiştir. Buna rağmen her iki grupta iskemi / reperfüzyon

sonrasında MMP-9 artışı saptanması beyin hasarında MMP-9 kaynağının nötrofiller olmadığını, iskemik dokunun kendisinden de kaynaklanabileceğini düşündürmüştür.

Harris ve arkadaşları(117) yaptıkları çalışmada, anti-nötrofil antikor injeksiyonu yapılan ve yapılmayan tavşanlarda deneysel MCA okluzyonu oluşturup MMP düzeyi ile nötrofil arasındaki ilişkiyi göstermeyi amaçlamışlardır. Tedavi yaklaşımı açısından nörovasküler hasarlanmada MMP-9 kaynağının önemli olduğunu düşünmüşlerdir. Sonuçlarda nötrofenik tavşanlarla nötrofenik olmayan tavşanlar arasında MMP-9 düzeyi , infarkt büyüklüğü ve hemorajik transformasyon açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bulgular ile nötrofillerin serebral iske mi sonrasında ilk 24 saatlik dönemde MMP-9 artışında önemli rol oynamadığını öne sürmüşlerdir.

Rosell ve arkadaşları(96) postmortem 6 saat içinde yaptıkları otopsi çalışmasında; iskemik ve hemorajik inmeli beyin parankiminde infarkt, periinfarkt ,perihematom alanından ve kontrilateral sağlam beyin dokusundan örnekler almışlar, MMP-9'un esas olarak infarkt alanındaki kan damarları çevresinde immünreaktif nötrofillerle birlikte bulunduğunu göstermişlerdir. Perihematomal bölgede de MMP-9 sağlam beyin dokusuna oranla yüksek saptanmıştır.

Rosell ve arkadaşlarının(97) postmortem 4 gün içinde yaptıkları bir diğer otopsi çalışmasında, akut iskemik inmeli hemorajik transformasyonlu 5 vaka incelenmiş olup örnekler bir önceki çalışmaya ek olarak kan-beyin bariyerini değerlendirebilmek için laser mikrodiseksiyon yöntemi ile , vasküler alanı kapsayacak şekilde alınmıştır. Sonuçta MMP-9 düzeyleri hemorajik olan ve olmayan infarkt alanında normal doku ile karşılaştırıldığında anlamlı yüksek bulunmuştur. İmmunhistokimyasal inceleme sonucunda bazal membran bütünlüğü bozulmuş olan ve kan ekstrasvasyonu olan bölgeyi çevreleyen alanda yoğun miktarda MMP-9 pozitif nötrofil infiltrasyonu görülmüştür. Mikrodiseksiyon da benzer şekilde hemorajik ve nonhemorajik infarkt alanındaki mikrodamar endoteli MMP-9 içeriğinin yüksekliğini doğrulamıştır.

Bu çalışma ile MMP-9 kaynağının hem nötrofiller, hem endotel olduğunu öne sürülmüştür. Bu sonuçlar infarkt alanında yüksek MMP-9 içerikli nötrofil infiltrasyonu ile bazal lamina kollajen -4 içeriğinin azalması ve kan – beyin bariyeri yıkımı arasında yakın ilişkiyi göstermiştir.

Maier ve arkadaşlarının(118) reaktif oksijen radikalleri ve MMP-9 aktivasyonunu birlikte inceledikleri çalışmada süperoksit dismutaz geni haraplanmış iskemiye daha duyarlı fareler oluşturarak normal farelerle kıyaslamışlar ve iki grup arasındaki MMP-9 düzeyini incelemişlerdir. Süperoksit dismutaz geni haraplanmış farelerde MMP-9 düzeyinde büyük oranda artış saptanmıştır. MMP-9 pozitif nötrofiller değerlendirildiğinde iki tip fare grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bulgular nötrofillerin MMP-9 'un ana kaynağı olmadığını, reaktif oksijen radikalleri ile MMP-9 artışının ise korele olduğunu destekler nitelikte olmuştur.

Cuadrado ve ark.larının(115) insan nötrofillerini izole ederek yaptıkları çalışmada ex vivo ortamda t-PA uygulaması sonrasında nötrofil degranülasyonunu ve MMP-9 içeriğini incelemişler, tedavi sonrası 10.dk'da kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MMP-9 düzeyinde anlamlı oranda artış saptamışlardır.Ayrıca TIRF (Total internal reflection fluorescent) mikroskopisi ile t-PA uygulamasının nötrofillerde degranulasyonu stimüle ettiğini, granüllerin içeriğinde ise yüksek oranda MMP-9 olduğunu göstermişlerdir.

MMP-9'un akut iskemik inmedeki rolünü inceleyen insan çalışmaları deneysel çalışmalardan yaklaşık 10 yıl sonra ilk olarak Montaner ve ark. tarafından başlatılmıştır(92,103).Bu çalışmada Montaner ve ark.(92); akut iskemik inmede MMP-9 salınımının zamansal profilini incelemişler, ayrıca inme şiddeti ve total infarkt volümü ile MMP-9 ilişkisini araştırmışlardır. Çalışmaya, inme sonrası ilk 12 saat içinde başvuran kardioembolik etyolojili 39 hasta dahil edilmiştir. MMP-9 düzeyleri ölçümü için 0 (başvuru), 12, 24, ve 48. saatte kan alınmış; inme şiddeti NIHSS skoru kullanılarak başvuruda ve 48.saatte değerlendirilmiş; infarkt volümleri BT ile 48.saatte ölçülmüştür. Tüm hastalar DVT profilaksisi dozunda DMWH tedavisi uygulanmış, heparin ya da t-PA tedavisi hiçbir hastaya uygulanmamıştır. Sonuçlar değerlendirildiğinde başvuru

MMP-9 düzeyleri ile 12, 24 ve 48. saat MMP-9 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış, ancak MMP-9 düzeyleri MMP-9'un normal referans değerleri ile karşılaştırıldığında tüm ölçümler anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. MMP-9 ile yaş, cins ve vasküler risk faktörleri arasında ilişki saptanmamıştır. MMP-9 ile 48. saat NIHSS skoru arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Total infarkt volümü ile MMP-9 düzeyleri arasında da (özellikle 48.saat) pozitif korelasyon saptanmıştır.

Montaner ve ark. ları(103) bir diğer çalışmada aynı hasta grubunda MMP-9 ekspresyonu ile hem.trans. arasındaki ilişkiyi göstermeye çalışmışlardır. 39 hastanın 11'inde erken (<48 saat), 5'inde geç (5-7gün) olmak üzere 16'sında hemorajik transformasyon gelişmiş , geç hemorajik transformasyon saptanan hastaların başvurusundaki MMP-9 düzeylerinde anlamlı yükseklik olduğunu görülmüştür. Bu bulgu, akut iskemik inmenin ilk 12 saatinde bakılan MMP-9 düzeyinin hemorajik transformasyonu öngörebilme açısından değerli olduğunu ve MMP-9 'un antikoagülan tedavi öncesi hemorajik transformasyon riskini değerlendirmede kullanılabilecek bir marker olabileceğini göstermiştir.

Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde 1. gün MMP-9 düzeyleri ile 7.gün MMP-9 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.08$), ancak 7. gün MMP-9 düzeyleri 1. gün ile karşılaştırıldığında yüksek bulundu. MMP-9 ile yaş, cins ve vasküler risk faktörleri arasında ilişki saptanmadı. Yine literatürle uyumlu olarak 1.gün MMP-9 düzeyi ile 2.ay mRS skoru arasında pozitif korelasyon saptandı ki bu durum MMP-9 yüksekliğinin hastalarda prognozun iyi olmayacağını bir göstergesi olduğunu düşündürmektedir . Literatürden farklı olarak çalışmamızda 1.gün ve 7.gün MMP-9 düzeyleri ile infarkt volümleri arasında korelasyon saptanmadı. Ayrıca 1.gün ve 7.gün MMP-9 düzeyleri ile hemorajik transformasyon arasında da korelasyon saptanmadı. Ancak bu durumu hastalarımızın sadece %10'unda hemorajik transformasyon gelişmesine ve bu sayının aradaki korelasyonu değerlendirmede istatistiksel olarak yetersiz kalmasına bağlamaktayız.

Mar Castellanos ve ark. nın(119) çalışması da akut iskemik inmenin ilk 24 saatindeki MMP-9 plazma konsantrasyonuyla hemorajik transformasyon

ilişkinin daha geniş hasta grubunda ve tüm inme alt tiplerinde göstermeyi amaçladıkları çalışmada, 250 hastanın 38'inde hemorajik transformasyon saptanmıştır. Bu çalışmada hemorajik transformasyon gelişen hastalarda ilk 24 saat içindeki plazma MMP-9 konsantrasyonları anlamlı oranda yüksek bulunmuştur, MMP-9 düzeyleri ile BT'de ölçülen infarkt volümleri arasında ilişki gösterilememiştir.

Biz çalışmamızda MMP-9 düzeyleri ile hemorajik transformasyon arasında korelasyon saptamadık. Ancak bu durumu hastalarımızın sadece %10'unda hemorajik transformasyon gelişmesine ve bu sayının aradaki korelasyonu değerlendirmede istatistiksel olarak yetersiz kalmasına bağlamaktayız. Bu literatüre benzer şekilde bizim de çalışmamızda infarkt volümü ile MMP-9 arası ilişki saptanmamıştır. Hastalarımız içinde infarkt volümü ortalamanın üstünde olan sadece %10'u idi.

Lucivero ve ark.nın(120) MMP-2 ve MMP-9'un akut iskemik inmede farklı yönlerinin gösterilmesi amacıyla yaptıkları çalışmada, klinik izlem mRS skoru ile değerlendirilmiştir. Hastaların %20,6(n=6)'sında hemorajik transformasyon saptanmıştır. Sonuç olarak MMP-2'nin erken dönemde eksprese olduğu ve iyi prognoz ile korele olduğu, MMP-9'un ise geç dönemde yükseldiği ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu görülmüştür. TIMP-1 düzeyi hem erken hem geç dönemde yüksek saptanmıştır. MMP-9, MMP-2 ve TIMP-1 düzeyleri ile hemorajik transformasyon arasında ilişki saptanmamıştır. 7. gün MMP-9 düzeyi ile 3. ay mRS skoru arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda 1. ve 7. gün MMP-9 ve TIMP-1 düzeyleri sağlıklı kontrollerden istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu. Yedinci gün MMP-9 düzeyleri, 1. gün ile karşılaştırıldığında anlamlı olmasa da yüksek; 7. gün TIMP-1 düzeyleri ise 1. gün ile karşılaştırıldığında anlamlı oranda yüksek bulundu. Bunun sonucunda 7. gün MMP-9/TIMP-1 oranında 1. gün ile karşılaştırıldığında düşme olmasını beklerdik, ancak 1. ve 7. gün MMP-9/TIMP-1 oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık. Bu durum MMP-9 ve TIMP-1 ekspresyonunun akut iskemik inme sonrası inflamatuvar süreçte birlikte devam ettiğini hatta TIMP-1'in belirgin yükseldiğini ancak yine de MMP-9 inhibisyonunda yetersiz kaldığını göstermektedir.

Bizim çalışmamızda da MMP-9 ve TIMP-1 düzeyleri ile hemorajik transformasyon arasında ilişki saptanmamıştır. 1. gün MMP-9 ve TIMP-1 düzeyi ile 2. ay mRS skoru arasında ise pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu durum inmeli hastaların ilk 24 saat MMP-9 değerlerinin, hastalığın prognozunu öngörebileceğini düşündürmektedir.

Vukasovic ve arkadaşlarının(121) 126 hasta ve 124 kontrol grubu ile yaptığı çalışmada akut iskemik inmenin ilk 24 saatindeki MMP-9 düzeyi, TIMP-1 düzeyi ve MMP-9 /TIMP oranı ile OCSP sınıflamasına göre inme alt tipleri arasında ilişki incelenmiştir. Çalışmada 35 hasta TACI, 35 hasta PACI, 42 hasta LACI ve 12 hasta POCI alt grubunda saptanmıştır.Sonuçta MMP-9, TIMP-1 ve MMP-9/TIMP-1 oranı ile kontrol grubu karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak MMP-9 düzeyi ve MMP-9 /TIMP-1 oranı TACI alt grubunda diğer alt gruplar ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı oranda yüksek bulunmuştur

Biz de çalışmamızda inme alt tiplerini OCSP klinik sınıflamasına göre inceledik. Hasta grubumuzun %6,7(n=4)'si TACI, %61,6(n=37)'sı PACI, %31,7(n=19)'si ise (LACI) idi. Çalışmamızda bu literatürden farklı olarak hasta grubumuzun 1.gün ve 7.gün MMP-9, TIMP-1, MMP-9/ TIMP-1 düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$); inme klinik alt tipleri ile 1. ve 7. gün MMP-9, TIMP-1, MMP-9/TIMP-1 oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Bu durum hasta grubumuzdaki TACI oranının az olmasıyla açıklanabilir.

Kim ve arkadaşları(122), akut lakuner infarktlarda MMP-9 düzeyinin nörolojik kötüleşme ile ilişkisini araştırmışlardır. Bu çalışmaya akut lakuner infarktli 49 hasta alınmıştır. Klinik izleme göre hastalar progresif, nonprogresif olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. MMP-9 için kan örnekleri ilk 48 saat içinde alınmıştır. Hasta grubunun 14'ünde progresyon saptanmıştır. Sonuçta progresif grupta nonprogresif grup ile karşılaştırıldığında MMP-9 düzeyi ve ESH anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Bu durum MMP-9 ile ilişkili inflamasyonun infarkt progresyonunda önemli rolü olduğunu göstermiştir.

Montaner ve arkadaşlarının(123) 2003 yılında kardioembolik inme, ilk 3 saat içinde başvuran ve t-PA ile trombolitik tedavi uygulanmış hasta grubunda yaptıkları çalışma, trombolitik tedavi öncesi MMP-9 düzeylerini ve hemorajik transformasyonla ilişkisini değerlendiren ilk klinik çalışma olmuştur. Çalışmaya 41 hasta alınmış , hastaların %36,5'unda hemorajik transformasyon gelişmiştir. Bunların %24,4'ü hemorajik infarkt, %12,1'i parankimal hemoraji şeklinde olmuştur. Sonuçta bazal MMP-9 düzeyleri, parankimal hemoraji şeklinde semptomatik hemorajik transformasyon gelişen ve nörolojik durumu kötüleşen hatta ex olan hastalarda anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Peteşial ya da asemptomatik hemorajik infarktlarda ya da kliniği iyileşen hastalarda bazal MMP-9 düzeyleri belirgin düşük saptanmıştır

Montaner ve ark. ları(124) akut iskemik inme hastalarda inflamasyon belirteçleri ile difüzyon MR'da ölçülen infarkt volümü arasındaki ilişkiyi saptamayı planlamışlardır. Çalışmaya ilk 6 saat içinde başvuran MCA oklüzyonu saptanan trombolitik tedavi kontrendikasyonu olmayan 16 hasta alınmıştır. IL-6 ,IL-8, ICAM-1,TNF- α , MMP-2 ve MMP-9 düzeyleri başvuru anında ölçülerek trombolitik tedavi sonrası çekilen difüzyon MRI ile korelasyonu araştırılmıştır. Bakılan belirteçlerden sadece MMP-9 infarkt volümü ile korele bulunmuştur. Bu çalışma MMP-9'un hiperakut dönemde infarkt genişliğini öngörmede etkin bir parametre olduğunu göstermiştir.

Horstmann ve ark(125) heparin ile antikoagülasyon tedavisi, t-PA ile trombolitik tedavi ve hipotermi olmak üzere 3 farklı tedavi altında olan iskemik inme hastalarda MMP-9 ,TIMP-1 ve laminin düzeylerini incelemişlerdir. Sonuçta MMP-9, t-PA uygulanan hasta grubunda hipotermi uygulanan grup ile kıyaslandığında anlamlı oranda yüksek, laminin ise aynı grupta anlamlı oranda düşük bulunmuştur. Bu bulgudan yola çıkılarak iki tedavinin kombine kullanılabileceği düşünülmüş, ancak hipotermi terapötik ısı aralığında t-PA etkisinin azaldığını bildiren Yenari ve ark.nın çalışması sonrasında klinik pratikte uygulanamamıştır. Ayrıca bu çalışma , MMP-9 aktivasyonunun t-PA

tedavisi ile tetiklendiğini ve tedaviye MMP inhibitörleri eklenmesiyle istenmeyen yan etkilerin önlenebileceğini destekler nitelikte olmuştur.

Rossell ve ark. larının(126) 2005 yılında difüzyon MR'daki lezyon volümü ile MMP'lerin ilişkisini araştırmak amacıyla yaptıkları çalışmaya, 3 saat içinde başvuran, trombolitik tedavi uygulanması için kontrendikasyonu olmayan MCA okluzyonlu 24 hasta alınmıştır. Difüzyon MR trombolitik tedavi öncesinde ve 24.saatte olmak üzere iki kez çekilmiş, MMP ölçümleri bir kez trombolitik tedavi öncesinde bakılmıştır. Sonuçta başvuru anındaki difüzyon MR'da görülen infarkt volümü ile MMP'ler arasında korelasyon saptanmamış olup, 24. saat difüzyon volümleri ile MMP-9 ve MMP-13 arasında güçlü korelasyon saptanmıştır. Bu sonuçlar trombolitik tedaviye rağmen infarkt hacminde artış gözlenen hastalarda MMP-9 ve MMP-13'ün tedavi öncesinde yüksek olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlara dayanarak çalışmacılar, akut iskemik inme ilk 3 saati içinde başvuran hastalarda trombolitik tedavi öncesi MMP-9 ve MMP-13 düzeyindeki yüksekliğin , trombolitik tedavi sonrasında infarkt volümünde artış olabileceğini öngören bağımsız bir marker olduğunu öne sürmüşlerdir.

Sonuç olarak tüm bu çalışmalar, MMP-9'un iskemik inme fizyopatogenezindeki rolünü güçlü biçimde vurgulamaktadır. Akut iskemik inmede MMP-9 aracılı proteolitik aktivite; serebral vasküler endotelin bazal membran komponentlerinden olan kollajen tip 4, laminin, fibronektin ve heparan sülfatın yıkımına neden olarak kan-beyin bariyerinin bütünlüğünün bozulmasına yol açmaktadır. Bunun sonucunda MMP-9, beyin parankimine sıvı ve kan hücrelerinin (nötrofil, eritrosit vs.) geçişini kolaylaştırarak vazojenik ödem, nöronal hücre hasarı ve hemorajik transformasyona yol açmaktadır. Özetle MMP-9 net etkisi, KBB bütünlüğünü bozarak nörovasküler inflamasyon gelişimine katkıda bulunmaktadır. Biz de çalışmamızda, sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında, hastalarımızın erken ve geç dönem MMP-9, TIMP-1 düzeyinde ve MMP-9/TIMP-1 oranında literatür ile uyumlu olarak artış saptadık. Hasta grubu kendi içinde değerlendirildiğinde; 7.gün MMP-9 düzeyinin 1. gün ile kıyaslandığında yüksek bulunması proteolitik sürecin devam ettiğini,

metalloproteinaz endojen inhibitörü olan TIMP-1'in 7. gün düzeyinin 1. güne oranla yüksek bulunması ise TIMP-1 düzeyinin MMP-9 ile eş zamanlı olarak yükseldiğini ancak proteolitik süreci baskılamakta yetersiz kaldığını düşündürdü. İnfarkt volümü ile MMP-9 arasında ilişki saptamadık; bu durumu hasta grubumuzda sadece 6 hastada ortalamayı aşan büyüklükte infarkt saptamış olmamıza bağlamaktayız. Ancak infarkt volümü ile 1. gün TIMP-1 düzeyi arasında saptadığımız zayıf korelasyon TIMP-1'in proteolitik aktiviteyi baskılamak için hızla yükseldiğini fakat yetersiz kaldığını düşündürmüştür. Hemorajik transformasyon ile 1.gün ve 7.gün MMP-9 düzeyleri ile arasında da korelasyon saptamadık. Ancak bu durumu hastalarımızın sadece %10'unda hemorajik transformasyon gelişmesine ve bu sayının aradaki korelasyonu değerlendirmede istatistiksel olarak yetersiz kalmasına bağlamaktayız. MMP-9 ve TIMP-1'in prognoz ile ilişkisini değerlendirdiğimizde ise 1.gün MMP-9 ve TIMP-1 düzeyi ile 2.ay mRS skoru arasında pozitif korelasyon saptadık ki, bu durum akut iskemik inmede ilk 24 saatteki MMP-9 yüksekliğinin, hastalarda prognozun iyi olmayacağını bir belirteci olduğunu göstermiştir.

Bu bulgularla MMP-9'un, akut iskemik inme fizyopatogenezinde önemli bir rolü olduğunu, gelecekte bu enzim inhibitörlerinin yeni tedavi seçenekleri arasında kullanılabileceğini ve inme prognozunda iyileşme sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Birinci gün MMP-9, TIMP-1 düzeyleri ve MMP-9/TIMP-1 oranı sağlıklı kişilerden oluşan kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi.
2. Yedinci gün MMP-9, TIMP-1 düzeyleri ve MMP-9/TIMP-1 oranı sağlıklı kişilerden oluşan kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi.
3. Yedinci gün MMP-9 düzeylerinde 1. gün MMP-9 düzeyleri ile karşılaştırıldığında yükseklik saptandı, ancak artış istatistiksel olarak anlamlı değildi.
4. Yedinci gün TIMP-1 düzeyleri, 1. gün ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.
5. Erken infarkt bulgusu olanların 1. gün MMP-9 düzeyleri, olmayanlar ile karşılaştırıldığında yüksek saptandı; ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi.
6. Difüzyon MR'da ölçülen infarkt volümleri ile 1.gün TIMP-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak zayıf da olsa pozitif korelasyon saptandı.
7. Hemorajik transformasyon gelişen hastaların 1. gün ve 7. gün MMP-9, TIMP-1 düzeyleri ve MMP-9/TIMP-1 oranı, gelişmeyenlerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.
8. Etyoloji ile 1. gün ve 7. gün MMP-9, TIMP-1 düzeyleri ve MMP-9/TIMP-1 oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.
9. İnme klinik alt tipleri ile 1. gün ve 7. gün MMP-9, TIMP-1 düzeyleri ve MMP-9/TIMP-1 oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

10. mRS ile yapılan prognostik izlemde 2. ay mRS skoru ile 1. gün MMP-9 ve TIMP-1 düzeyleri arasında zayıf korelasyon saptandı.

Sonuç olarak, MMP-9'un KBB degridasyonuna sebep olarak nörovasküler hasara katkıda bulunduğu ve akut iskemik inme patogeneğinde yer aldığı bilinmektedir.

Bu bilgilerden yola çıkarak MMP-9 düzeyi ile iskemik inme sonrası infarkt volümü ve hemorajik transformasyon arası ilişkinin belirlenmesi, akut iskemik inme tedavisine ışık tutacak, belki de gelecekte MMP-9 düzeyi ölçümü trombolitik tedavi uygulaması öncesinde rutin uygulanan bir biyokimyasal marker haline gelecektir. Ya da MMP-9'un inme fizyopatolojisindeki rolünün kanıtlanmasından sonra geliştirilen ve erken dönemde kullanılan spesifik inhibitörlerle inme prognozunda anlamlı iyileşme sağlanabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Bonita R. Epidemiology of stroke Lancet 1992; 339: 342-44.
2. Hatano S. Experience from a multicenter stroke register: a preliminary report. Bull World Health Organ 1980, 58: 113-130.
3. Broderick JP, Phillips SJ, O'Fallon WM, Frye RL, Whisnant JP. Relationship of cardiac diseases to stroke occurrence, recurrence and mortality. Stroke 1992;23:1250-1256.
4. Kurtzke JF. Neuroepidemiology. Ann Neurol 1984; 16: 265-277.
5. Kırış T. Sinir Sistemi Hastalıkları. İ.Ü. İstanbul Tıp Fak. Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları 2004; 19: 183.
6. Becker, K.J. Inflammation and acute stroke. Curr. Opin. Neurol.1998; 11: 45-49.
7. Heinrich, P.C., Castell,J.V.&Andus, T. Interleukin-6 and acute phase response. Biochem. J.1990; 265: 621-636.
8. Epstein, F. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. N. Engl. J. Med.1999; 340: 448-451.
9. Buket Reel. Matrix Metalloproteinaz Enzimleri ve Ateroskleroz. Türkiye Klinikleri J Med Sci, 2006; 26(5): 527-537.
10. Gary A. Matrix metalloproteinases and Neuroinflammation. Neuroscientist 2002, 8. 586

11. Vila N, Castillo J, Davalos A, Charmorro A. Proinflammatory cytokines and early stroke progression. *Stroke* 2000;31:2325-2329
12. Castellanos M, Castillo J, Garcia MM, et al. Inflammation mediated damage in progressing lacunar infarctions. *Stroke* 2002; 33:982-987
13. DeGraba TJ. The role of inflammation after acute stroke. Utility of pursuing antiadhesion molecule therapy. *Neurology* 1998; 51(Suppl 3):S62-68
14. Hallenbeck JM. Inflammatory reactions at the blood-endothelial interface in acute stroke. *Adv Neurol* 1996; 71:281-297
15. Rothwell NJ, Bersbridge NJ, Lefevre RA, et al. Interleukin-6 is a centrally acting endogenous pyrogen in the rat. *Can J Physiol Pharmacol* 1991; 69:1465-1469
16. Rodriguez M, Castillo j. Role of inflammatory markers in brain ischemia. *Curr Opin Neurol* 2008 Jun;21(3):353-357
17. Rosenberg GA. Matrix metalloproteinases and Neuroinflammation in Multiple Sclerosis *Neuroscientist*, 2002; 8: 586 -595
18. Estreicher A, Wohlwend A. Characterization of the cellular binding site for the urokinase-type plasminogen activator. *J Biol Chem*,1989;264:1180-9.
19. Zhao B, Ikeda Y, Ihara H et al. Essential role of endogenous tissue plasminogen activator through matrix metalloproteinase 9 induction and expression on heparin-produced cerebral hemorrhage after cerebral ischemia in mice. *Blood*,2004;103:2610-2616

20. Tsuji K, Aoki T, Tejima E et al 2005 Tissue plasminogen activator promotes matrix metalloproteinase-9 upregulation after focal cerebral ischemia. Stroke,2005;36:1954-1959
21. Zenbilci N. Sinir Sistemi Hastalıkları. Serebrovasküler Hastalıklar.3.baskı, İstanbul Cerrahpaşa Tıp Fak. Yayınları No:188 1995; 325.
22. Denктаş H. Serebrovasküler Hastalıklar. Nöroloji ed: Özekmekci S, Apaydın H. Nöroloji 1. baskı, İ.Ü. basımevi, İstanbul. Cerrahpaşa Tıp Fak. Yayınları No:192 1995; 141.
23. Bonita R.Epidemiology of stroke. Lancet 1992;339;342-347.
24. Hankey GJ.Stroke.How large a public health problem and how can the neurologist help? Arch Neurol 1999;56:748-754.
25. Herman B,Leyten A ,Van Lujik J ve ark.: Epidemiology of stroke in Tilburg, the Netherlands.The population-based stroke registry.Stroke 1982;13:629-634.
26. Korila M: Declining incidence and mortality of stroke? Stroke 1984;15:225-259.
27. Oxfordshire Community Stroke Project : Incidence of stroke in Oxfordshire : first years experience of a community stroke register.Br Med J 1983;287:713 -717.
28. Tanaka H,Hayashi M, Date C. Ve ark.:Epidemiologic studies of stroke in Shibata ,a japanese provincial city :preliminary report on risk factors for cerebral infarction.Stroke 1985;16:773-780.

29. Terent A. Survival after stroke and transient ischemic attacks during the 1970s and 1980s. *Stroke* 1989; 20:1320-1326.
30. Bonita R, Steward A, Beaglehole R: International trends in stroke mortality: 1970 -1985. *Stroke* 1990; 21:989-992.
31. Nencini P et al. Incidence of Stroke in young adults in florence, Italy *Stroke* 1988; 19:977- 981
32. Kumral E, Kumral K. İnme Risk Faktörleri. *Nöropsikiyatri Arşivi*, 1985; 28:55-58.
33. Balarajan R. Ethnicity and variations in the nations health . *Helth Trends* 1995;27: 114-119.
34. Zuber M, Mas JL: Epidemiologie des accidents vasculires cerebraux. *Rev Neurol* 1992;148:245-255.
35. Thorvaldsen P, Aspuld K, Kuulasma K ve ark. Stroke incidence ,case fatality and mortality in the WHO Monica Project. *Stroke* 1995; 26:361-7.
36. Wolfe C, Rudd A, Howard R, Coshall C, Steward J, Lawrance E , Hajat C and Hilen T. Incidence and case fatality rates of stroke subtypes in a multiethnic population: the South London Stroke Register. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 2002;72:211-216.
37. Gillum RF. Stroke mortality in blacks disturbing trends. *Stroke* 1999;30:1711-15.
38. Rosamund WD, Folsom AR, Chambles LE, et al. Stroke Incidence and survival among middle-aged adults. 9-year follow-up of the atherosclerosis risk in communities (ARIC) cohort. *Stroke* 1999;30:736-43.

39. Hart CL, Hole DJ, Smith GD. The contribution of risk factors to stroke differentials, by socioeconomic position in adulthood: the Renfrew/Paisleystudy. *Am J Public Health* 2000;90:1788-91.
40. Utku U, Çelik Y. İnmede etyoloji, sınıflandırma ve risk faktörleri In:Balkan S(editor). *Serebrovasküler Hastalıklar*. 2.baskı. Antalya. Güneş Kitabevi Yayınları 2005;57-71
41. Tokgözoğlu L. Ateroskleroz patogenezi. Tokgözoğlu L (ed). *Hiperlipidemi ve ateroskleroz*. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret A.Ş 2004;4:204-213
42. Wolf PA, Kannel WB, Mc Gee DL. Prevention of ischemic stroke, Risk Factors, Barnett et al, *Stroke*, Churchill Livingstone, Edinburgh, London1988;967-988
43. Benjamin EJ, Wolf PA, D'agostino RB et al, Impact of AF on the risk of death., The Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98 :946-652
44. SHEP cooperative research group, prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension in the elderly program. *JAMA* 1991;266 3255-3264.
45. Burchfield CM, Curb JD, Rodriguez BL et al. Glucose intolerance and 22 year stroke incidence, The Honolulu Heart Program *Stroke* 1994;25:951-957
46. UK Prospective Diabetes Study Group tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes UKPDS 38 *bmj* 1998;317:703-713
47. Benfante R, Yano K, Hwang LJ et al. Elevated serum cholesterol is a risk factor for both coronary haert disease and thromboembolic stroke in

Hawaiian Japanese men: Implications of shared risk. Stroke 1994; 25 :814-820

48. Burchfield CM, Curb JD, Rodriguez BL et al. Glucose intolerance and 22 year stroke incidence, The Honolulu Heart Program Stroke 1994;25:951-957
49. Utku U, Çelik Y. İnmede etyoloji, sınıflandırma ve risk faktörleri In:Balkan S(editor). Serebrovasküler Hastalıklar. 2.baskı. Antalya. Güneş Kitabevi Yayınları 2002;53-60
50. Ricci S, Flamini FO, Celani MG et al. Prevalence of internal carotid artery stenosis in subjects older than 49 year. Cerebrovascular Disease 1991;1:16-19
51. Autret A, Saudeau D, Bertrand P et al. Stroke risk in patients with carotid stenosis. Lancet 1987;1 :888-891
52. Inzitari D, Eliasziw M, Gates P et al. The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal carotid artery stenosis. N Eng. J Med 2000;342:1693-1700
53. Ohene Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA et al, Cerebrovascular accidents in sickle cell disease; rates and risk factors. Blood 1998; 91:288-294
54. Palomaki H, Kaste M, Regular light to moderate intake of alcohol and the risk of ischemic stroke. Is there a beneficial effect? Stroke1993;24:1828-1832
55. World Health Organization Stroke 1989, Recommendation on stroke prevention, diagnosis and therapy. Stroke 1989;20:1407-1431

56. U Utku, Y. Çelik. İnmede etyolojik sınıflandırma ve risk faktörleri. Serebrovasküler hastalıklar Ed: Sevin Balkan.3 baskı. Antalya. Güneş Tıp Kitapevleri 2009; p:51-62.
57. Abbot RD, Rodriguez BL, Burchfield CM et al, Physical activity in older middle aged men and reduced risk of stroke: The Honolulu Heart Program. Am J Epidemiol.1994;139; 881-893
58. Manson JE, Stampfer MJ, Willet WC et al, Physical activity and incidence of coronary heart disease and stroke in women. Circulation 1995;91(supp) 5 Abstract
59. Sarkar PK, Lambert LA. Etiology and treatment of hyperhomocysteinemia causing ischemic stroke. Int J. Clin. Pract. May 2001;55(4) :262-8
60. Sloan MA, Kittner SJ, Freeser BR et al. Illicit drug associated ischemic stroke in Baltimore-Washington Young Stroke Study. Neurology 1998;50:1688-1693
61. Gillum LA, Mamidupidi SK, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives, a metaanalysis. JAMA 2000; 284:72-78
62. Petiti DB, Sidney S, Bernstein A et al, Stroke in users of low-dose oral contraceptives. N Eng J Med 1996;335:8-15
63. Petiti DB, Sidney S, Quesenberry CP Jr et al. Ischemic stroke and use of estrogen and estrogen/progestogen as hormon replacement therapy. Stroke. 1998; 29:23-28
64. Adams RD, Victor M, Ropper HA, Brown HB. Principles Of Neurology. 8th ed. USA Mc Graw Hill Co. 2006; 34:660-746.

65. Braunwald E, Zipes DP, Libby P (eds) Heart Diseases W.B. Saunders Company Philadelphia, London, NewYork, St.Louis,Sydne , Toronto. 2001; p:1028-1030
66. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease. Is there a link ? Lancet1997; 350:430-436
67. Libby P, Egan D, Skarlatos S. Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis: An assessment of the evidence and need for future research. Circulation 1997;96:4095-4103
68. Yamashita K, Ouchi K, Shirai et al. Distribution of Chylamidia Pneumonia infection in the atherosclerotic carotid artery. Stroke 1998; 29:773-778
69. Glader CA, Stegmayr B, Boman J et al. Chylamydia pneumonia antibodies and high lipoprotein (a) levels do not predict ischemic cerebral infarctions: Results from a nested case control study in Northern Sweden. Stroke.1999;20:2013-2018
70. Ridker PM, Buring JE, shih J et al, Prospective study of C Reactive Protein and the risk of future cardiovascular events among healthy women. Circulation 1998;98:731-733
71. Mohr JP, Sacco RL. Classification of ischemic stroke. In: Barnett HJM, Stein BM, Mohr JP, Yatsu FM, eds. Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. New York, NY: Churchill Livingstone, Inc; 1992:271–283.
72. Kumral K, Kumral E: Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları. Serebral dolaşımın fizyolojisi ve fizyopatolojisi. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları No:72,1993;3:25-27.

73. Garcia j, Yoshida Y, Li Y, Zhang ZG, Lian J, Chopp M. Progression from İschemic İnjury to İnfact following middle cerebral artery occlusive in the rot Am J Pathol 1993;142:623-645
74. Heiss WD. Experimental evidence of ischemic thresholds and functional recovery. Stroke 1992;23:1668-1672.
75. Kumral K: İskemik serebrovasküler hastalıklarda sağaltım. Sağlık hastanesi dergisi 2:19-23, 1987.
76. Hallenbeck JM, Dutka AJ: Background review and current concepts of reperfusion injury. Arch Neurol. 47: 1245-1254, 1990.
77. Gilroy J: Cerebrovascular disease. In Basic Neurology . 3rd ed. USA: Mc Graw Hill Co, 2000: 225-27
78. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C, Classification and natural history of clinical subtypes of cerebral infarction. Lancet 1991;337:1521-152
79. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke. 993 Jan;24(1):35-41
80. Bakaç G. Kardiyoembolik inme. Serebrovasküler Hastalıklar. Edt Balkan S. Güneş Kitapevi, Antalya, 2005, 117-127.
81. Buket Reel. Matrix Metalloproteinaz Enzimleri ve Ateroskleroz. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006; 26(5):527-37, 2006

82. Fatar M, Stroick M, Griebe M, Hennerici M. Matrix metalloproteinases in cerebrovascular disease, 2005 ; 20:141-151
83. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: Structure, function, and biochemistry. *Circ Res*, 2003; 92:827-39
84. Vu T.H. and Werb Z.: Matrix metalloproteinases: effectors of development and normal physiology. *Genes And Development*: 14:2123.2133; 2000.
85. Dollery CM, McEvan JR, Henney AM. Matrix metalloproteinases in cardiovascular disease. *Circ Res* 1995;77:863-868
86. Nagase H. Activation mechanisms of matrix metalloproteinases. *Biol Chem* 1997;378:151-160
87. Estreicher A, Wohlgend A. Characterization of the cellular binding site for the urokinase-type plasminogen activator. *J Biol Chem*,1989;264:1180-9.
88. Beaudoux JL, Giral P, Bruckert E, Foglietti MJ, Chapman MJ. Matrix metalloproteinases, inflammation and atherosclerosis: Therapeutic perspectives. *Clin Chem Lab Med*, 2004;42:121-31.
89. Lambert E, Dasse E, Haye B, Petitfrere E. TIMPs as multifacial proteins. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2004;49:187-98.
90. Curran S. and Murray GI.: Matrix metalloproteinases in tumour invasion and metastasis. *J.Pathol.*: 189(3):300-8; 1999

91. Nelson A.R., Fingleton B., Rothenberg M.L. and Matrisian L.M.: Matrix metalloproteinases:biologic activity and clinical implications. *J. Clin. Oncol*: 18(5):1135-49; 2000
92. Montaner J, Alvarez-Sabín J, Molina C, Anglés A, Abilleira S, Arenillas J, González MA, Monasterio J. Matrix metalloproteinase expression after human cardioembolic stroke: temporal profile and relation to neurological impairment.*Stroke*. 2001 Aug;32(8):1759-66.
93. Rosenberg GA, Estrada EY, Dencoff JE. Matrix metalloproteinases and TIMPs are associated with blood-brain barrier opening after reperfusion in rat brain. *Stroke* 1998; Oct;29(10):2189-95
94. Adams DH, Shaw S. Leukocyte endothelial interactions and regulation of leukocyte migration. *Lancet* 1994;343:831-836
95. Smith CW. Endothelial adhesion molecules and their role in inflammation. *Can J Physiol Pharmacol* 1993,71:76-87
96. Rosell A, Ortega-Aznar, A, Alvarez-Sabín J, Fernández-Cadenas, I, Ribó M, Molina CA, Lo EH, Montaner J. Increased brain expression of matrix metalloproteinase-9 after ischemic and hemorrhagic human stroke. *Stroke* 2006; 37:1399-1406
97. Rosell A, Cuadrado E, Ortega-Aznar A, Hernández-Guillamon M, Lo EH, Montaner J. MMP-9-Positive neutrophil infiltration is associated to blood-brain barrier breakdown and basal lamina type IV collagen degradation during hemorrhagic transformation after human ischemic stroke. *Stroke* 2008;39: 1121-1126
98. Romanic AM, White RF, Arleth AJ, Ohlstein EH, Barone FC. Matrix metalloproteinase expression increases after cerebral focal ischemia in

- rats - Inhibition of matrix metalloproteinase-9 reduces infarct size. *Stroke* 1998; 29: 1020-1030.
99. Asahi M, Asahi K, Jung JC, del Zoppo GJ, Fini ME, Lo EH. Role for matrix metalloproteinase 9 after focal cerebral ischemia: effects of gene knockout and enzyme inhibition with BB-94. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2000; 20: 1681-1689
100. Gasche Y, Fujimura M, Morita-Fujimura Y, Copin JC, Kawase M, Massengale J, Chan PH. Early appearance of activated matrix metalloproteinase-9 after focal cerebral ischemia in mice: A possible role in blood-brain barrier dysfunction. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1999; 19:1020-1028.
101. Rosenberg GA, Kornfeld M. TIMP-2 reduces proteolytic opening of blood-brain barrier by type IV collagenase. *Brain Res*, 1992; 576(2): 203-7
102. Toni D, Fiorelli M, Bastianello S et al. Hemorrhagic transformation of brain infarct: predictability in the first 5 h from stroke onset and influence on clinical outcome. *Neurology* 1996;4:341-345
103. Montaner J, Alvarez-Sabín J, Molina CA, Anglés A, Abilleira S, Arenillas J, Monasterio J. Matrix metalloproteinase expression is related to hemorrhagic transformation after cardioembolic stroke. *Stroke* 2001; 32:2762-2767.
104. Dong X, Song YN, Wei GL, Guo XL. MMP-9, a potential target for cerebral ischemic treatment. *Curr Neuropharma* 2009;7:269-275
105. Pfefferkorn T, Rosenberg G.A. Closure of the blood-brain barrier by matrix metalloproteinase inhibition reduces rtPA mediated mortality in cerebral ischemia with delayed reperfusion. *Stroke* 2003; 34:2025-2030.

106. Oğuzhan Ç. Beyin damar hastalıklarında tanımlar, sınıflama, epidemiyoloji ve risk faktörleri. Nöroloji In: Öge AE (editör) İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2004. 193-4.
107. Castillo J, Alvarez-Sabin J, Lopez-Farre A et al. Molecular markers of inflammation predict vascular recurrence after stroke: MITICO Study. *Stroke* 2007;38:575
108. Maya Ram, Yaniv Sherer. Matrix metalloproteinase-9 and autoimmune diseases. *Journal of Clinical Immunology*,2006; 26: 4
109. Antony DC, Ferguson B, Matyzak MK et al. Differential matrix metalloproteinase expression in cases of multiple sclerosis and stroke. *Neuropathol app. Neurobiol*,1997; 23: 406-415
110. Asahi M, Wang X, Mori T et al. Effects of matrix metalloproteinase-9 gene knock-out on the proteolysis of blood–brain barrier and white matter components after cerebral ischemia. *J Neurosci* (2001) 21:7724–7732
111. Hamann GF, Okada Y, Fitridge R, del Zoppo GJ. Microvascular basal lamina antigens disappear during cerebral ischemia and reperfusion. *Stroke* 1995;26:2120-2126
112. Heo JH, Lucero J, Abumiya T et al. Matrix metalloproteinases Increase very early during experimental focal cerebral ischemia. *Journal of Cerebral Blood Flow&Metabolism* 1999;19:624-633
113. Lapchak PA, Chapman DF, Zivin JA. Metalloproteinase inhibition reduces thrombolytic (tissue plasminogen activator) – induced hemorrhage after thromboembolic stroke. *Stroke* 2000;31(12):3034-3040

114. Sumii T, Lo EH. Involvement of matrix metalloproteinase in thrombolysis-associated hemorrhagic transformation after embolic focal ischemia in rats. *Stroke* 2002 ; 33:831-836
115. Cuadrado E, Ortega L, Guillamon MH et al. Tissue plasminogen activator(t-PA) promotes neutrophil degranulation and MMP-9 release. *Journal of Leukocyte Biology* 2008;84:207-214
116. Justicia C, Panes J, Sole S et al. Neutrophil infiltration increases matrix metalloproteinase-9 in the ischemic brain after occlusion/reperfusion of the middle cerebral artery in rats. *Journal of Cerebral Blood Flow&Metabolism* 2003;23:1430-1440
117. Harris A, Ergul A, Kozak A et al. Effect of neutrophil depletion on gelatinase expression, edema formation and hemorrhagic transformation after focal ischemic stroke. *BMC Neuroscience* 2005;6:49
118. Maier C, Hsieh L, Yu F et al. Matrix metalloproteinase-9 and myeloperoxidase Expression. Quantitative analysis by antigen immunohistochemistry in a model of transient focal cerebral ischemia. *Stroke* 2004;35:1169-1174
119. Castellanos M, Leira R, Serena J et al. Plasma metalloproteinase-9 concentration predicts hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke *Stroke* 2003;34:40-46
120. Lucivero V, Prontera M, Mezzapesa D.M. et al. Different roles of matrix metalloproteinases-2 and -9 after human ischaemic stroke. *Neurol Sci* 2007 28:165-170
121. Vukasovic I, Kuna A.T, Topic E et al. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in different acute stroke subtypes *Clin Chem Lab Med* 2006;44(4):428-434

122. Kim Y.S, Lee K.Y, Koh S.H et al. The role of MMP-9 arly neurological worsening of acute lacuner infarction. *Eur Neurol* 2006;55:11-15
123. Montaner J, Molina C, Monasterio J et al. Matrix Metalloproteinase-9 pretreatment level predicts intracranial hemorrhagic complications after thrombolysis in human stroke *Circulation* 2003;107:598-603
124. Montaner J, Rovira A, Molina C et al. Plasmatic level of neuroinflammatory markers predict the extent of diffusion-weighted image lesions in hyperacute stroke. *Journal of Cerebral Blood Flow&Metabolism* 2003; 23:1403-1407
125. Horstmann S, Kalb P, Koziol J et al. Profiles of matrix metalloproteinases, ,their inhibitors,and laminin in stroke patients:Influence of different therapies . *Stroke* 2003; 34:2165-2170
126. Rosell A, Sabin J.A, Arenillas J.f et al. A matrix metalloproteinase protein array reveals a strong relation between MMP-9 and MMP-13 with diffusion-weighted image lesion increase in human stroke. *Stroke* 2005; 36:1415-1420